

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml förfylld injektionspenna innehåller 200 mg belimumab.

Belimumab är en human, IgG1 λ monoklonal antikropp som produceras i en mammaliecellinje (NS0) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje förfylld injektionspenna innehåller 0,1 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna (injektion).

En klar till opaliserande, färglös till svagt gul lösning med pH 6 och en osmolalitet på 270-320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Benlysta är indicerat som tilläggsbehandling hos patienter från 5 års ålder med aktiv, autoantikroppsspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi (se avsnitt 5.1).

Benlysta i kombination med immunsupprimerande bakgrundsbehandling är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Benlysta ska inledas och övervakas av en kvalificerad läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av SLE. Den första subkutana injektionen av Benlysta bör ges under överinseende av kvalificerad sjukvårdspersonal i en miljö där det finns tillgängliga resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner. Sjukvårdspersonal måste ge lämplig undervisning i subkutan teknik och informera om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4). En patient kan självinjicera eller patientens anhängigvårdare kan administrera Benlysta efter att sjukvårdspersonal har bedömt att detta är lämpligt.

Till patienter yngre än 10 år måste Benlysta ges av sjukvårdspersonal eller en utbildad anhängigvårdare.

Dosering

SLE

Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt. Avbrytande av behandlingen med Benlysta ska övervägas om ingen förbättring av sjukdomen har skett efter 6 månaders behandling.

Vuxna

Rekommenderad dos är 200 mg en gång i veckan, given subkutant. Doseringen bygger inte på vikt (se avsnitt 5.2).

Barn och ungdomar (i åldern 5 till under 18 år)

Den rekommenderade subkutana dosen är baserad på kroppsvikt (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Kroppsvikt	Rekommenderad dos
≥ 50 kg	200 mg en gång i veckan
30 till < 50 kg	200 mg var 10:e dag
15 till < 30 kg	200 mg varannan vecka

SLE-nefrit

Vuxna

Rekommenderad doseringsregim för patienter som påbörjar behandling med Benlysta för aktiv SLE-nefrit är en 400 mg dos (två 200 mg-injektioner) en gång i veckan i fyra veckor och därefter 200 mg en gång i veckan. Rekommenderad dosering för patienter som fortsätter behandling med Benlysta för aktiv SLE-nefrit är 200 mg en gång i veckan. Benlysta ska användas i kombination med kortikosteroider och mykofenolat eller cyklofosfamid för induktion, eller mykofenolat eller azatioprin för underhåll. Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt.

Glömda doser

Om en dos glöms bort, rekommenderas att den ges snarast möjligt. Därefter kan patienten återuppta dosering på den vanliga administreringsdagen eller påbörja ett nytt schema från den dag då den glömda dosen administrerades.

Byte av schemalagd dag för dosering

Om patienten vill byta den schemalagda dagen för doseringen, kan en ny dos ges på den nya veckodagen. Därefter kan patienten fortsätta med det nya schemat från den dagen även om doseringsintervallet tillfälligt blir kortare än vanligt.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Vid övergång från intravenös till subkutan administrering av Benlysta hos en patient med SLE måste den första subkutana injektionen ges 1 till 4 veckor efter den sista intravenösa dosen (se avsnitt 5.2).

SLE-nefrit

Vid övergång från intravenös till subkutan administrering av Benlysta hos en patient med SLE-nefrit rekommenderas att den första 200 mg-dos som injiceras subkutant ges 1 till 2 veckor efter den sista intravenösa dosen. Sådan övergång kan ske när som helst efter att patienten har fått de första 2 intravenösa doserna (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Data för patienter ≥ 65 år är begränsade (se avsnitt 5.1). Benlysta ska användas med försiktighet till äldre. Dosjustering krävs ej (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Belimumab har studerats hos ett begränsat antal SLE-patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgänglig information behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas emellertid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion med hänsyn till bristen på data (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts med Benlysta hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte sannolikt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver någon dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

SLE

Säkerhet och effekt för Benlysta med subkutan administrering har inte fastställts för barn under 5 års ålder eller som väger mindre än 15 kg. Inga data finns tillgängliga.

SLE-nefrit

Säkerhet och effekt för Benlysta med subkutan administrering har inte fastställts för barn och ungdomar som är yngre än 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Den förfyllda injektionspennan får endast användas för subkutan injektion. Rekommenderade injektionsställen är buken eller låren. Vid injektion i samma område måste patienten uppmanas att välja ett nytt injektionsställe för varje injektion. Injektioner får aldrig ges i områden där huden ömmer, har blåmärken, är röd eller hård. När en 400 mg-dos ges på samma ställe, rekommenderas att de två 200 mg-injektionerna ges med ett avstånd på minst 5 cm från varandra.

Fullständiga anvisningar om subkutan administrering av Benlysta i en förfylld injektionspenna finns i slutet av bipacksedeln (se Steg-för-steg-anvisningar).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras tydligt.

Benlysta har inte studerats hos följande patientgrupper och rekommenderas inte vid:

- svår aktiv SLE i centrala nervsystemet
- hiv

- tidigare eller pågående hepatit B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG <400 mg/dl) eller IgA-brist (IgA <10 mg/dl)
- en större organtransplantation eller hematopoietisk stamcell-/märgtransplantation eller njurtransplantation i anamnesen.

Samtidig användning med B-cellsinriktad terapi

Tillgängliga data stöder inte samtidig administrering av rituximab med Benlysta hos patienter med SLE (se avsnitt 5.1). Försiktighet ska iaktas om Benlysta administreras tillsammans med annan B-cellsinriktad terapi.

Överkänslighet

Subkutan eller intravenös administrering av Benlysta kan orsaka överkänslighetsreaktioner som kan vara allvarliga och dödliga. I händelse av en allvarlig reaktion måste administreringen av Benlysta avbrytas och lämplig medicinsk behandling administreras (se avsnitt 4.2). Risken för överkänslighetsreaktioner är störst vid de två första injektionerna dock måste risken beaktas vid varje administrering. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikant överkänslighet kan löpa ökad risk. Återkomst av kliniskt signifikanta reaktioner efter initial lämplig behandling av symtom har också observerats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Patienter måste informeras om att överkänslighetsreaktioner är möjliga samma dag eller flera dagar efter administrering och om eventuella tecken och symtom samt möjligheten att dessa återkommer. Patienter måste instrueras att söka omedelbar vård om de upplever något av dessa symtom. Patienten måste ha tillgång till bipacksedeln. Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner har observerats och inkluderade symtom som utslag, illamående, trötthet, myalgi, huvudvärk och ansiktsödem.

I kliniska studier med intravenös administrering inkluderade allvarliga infusions- och överkänslighetsreaktioner anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotoni, angioödem och dyspné. Se produktresumén för Benlysta pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (avsnitt 4.4).

Infektioner

Verkningsmekanismen för belimumab kan öka risken för att utveckla infektioner hos vuxna och barn med SLE, inklusive opportunistiska infektioner, och yngre barn kan löpa ökad risk. I kontrollerade kliniska studier var incidensen av allvarliga infektioner liknande i Benlysta- och placebogrupporna; dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock oftare hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Pneumokockvaccin bör övervägas innan behandling med Benlysta påbörjas. Behandling med Benlysta får inte påbörjas hos patienter med aktiva allvarliga infektioner (inklusive allvarliga kroniska infektioner). Läkaren ska iaktta försiktighet och göra en noggrann bedömning av om nyttan förväntas överväga riskerna när användning av Benlysta övervägs till patienter med recidiverande infektion i anamnesen. Läkaren ska råda patienten att kontakta sin vårdgivare vid utveckling av symtom på en infektion. Patienter som utvecklar en infektion under tiden de genomgår behandling med Benlysta måste övervakas noga, och avbrytande av immunsuppressiv behandling inklusive Benlysta till dess infektionen är utläkt ska noga övervägas. Risken med användning av Benlysta till patienter med aktiv eller latent tuberkulos är inte känd.

Depression och suicidalitet

I kontrollerade studier med intravenös och subkutan administrering har psykiatriska tillstånd (depression, suicidtankar och suicidalt beteende inklusive suicid) rapporterats med högre frekvens hos patienter behandlade med Benlysta (se avsnitt 4.8). Läkare ska bedöma risken för depression och suicid mot bakgrund av patientens anamnes och aktuella psykiska status innan behandling med Benlysta påbörjas, och fortsätta att övervaka patienten under behandlingen. Läkare måste uppmäna

patienter (och anhörigvårdare i förekommande fall) att kontakta läkare i händelse av nya eller förvärrade psykiska symtom. För patienter som utvecklar sådana symtom ska det övervägas om behandlingen ska avbrytas.

Svåra kutana biverkningar

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med Benlysta. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på SJS och TEN och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Benlysta omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten utvecklat SJS eller TEN vid användning av Benlysta, får behandling med Benlysta aldrig återinsättas hos denna patient.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid Benlystabehandling mot SLE. Läkare måste vara särskilt observanta på symtom som tyder på PML som patienterna själva kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienterna ska monitoreras för alla dessa nya eller förvärrade symtom eller tecken och om sådana symtom/tecken uppkommer, remitteras till neurolog för övervägande av lämpliga diagnostikmetoder för PML enligt klinisk indikation. Om PML misstänks måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, avbrytas till dess att PML har uteslutits. Om PML bekräftas, måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, sättas ut.

Immunisering

Levande vacciner ska inte ges 30 dagar före eller samtidigt med Benlysta, eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter om sekundär överföring av infektion från personer som erhåller levande vacciner till patienter som får Benlysta.

På grund av verkningsmekanismen kan belimumab störa svaret på immuniseringar. I en liten studie där responsen på ett 23-valent pneumokockvaccin utvärderades var dock den övergripande immunresponsen på de olika serotyperna liknande för SLE-patienter som fått Benlysta jämfört med de som fått standardiserad immunsuppressiv behandling vid tidpunkten för vaccinering. Data är otillräckliga för att dra slutsatser kring respons på andra vacciner.

Begränsade uppgifter tyder på att Benlysta inte signifikant påverkar förmågan att upprätthålla ett skyddande immunsvår på immuniseringar givna före administrering av Benlysta. I en delstudie uppvisade en liten grupp patienter som tidigare givits antingen stelkramps-, pneumokock- eller influensavaccination fortfarande skyddande titrar efter behandling med Benlysta.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Immunmodulatoriska läkemedel, inklusive belimumab, kan öka risken för malignitet. Försiktighet tillråds när belimumabterapi övervägs för patienter med malignitet i anamnesen eller när man överväger att fortsätta behandlingen hos patienter som utvecklar malignitet. Patienter med maligna neoplasier inom de senaste 5 åren har inte studerats, med undantag för basal- eller skivepitelcellscancer i huden eller cancer i livmoderhalsen som exciderats fullständigt eller blivit adekvat behandlad.

Innehåll av polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80 (se avsnitt 2), som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Bildandet av vissa CYP450-enzymers hämmas av ökade nivåer av vissa cytokiner vid kronisk inflammation. Det är inte känt om belimumab kan vara en indirekt modulator av sådana cytokiner. En risk för indirekt minskning av CYP-aktivitet med belimumab kan inte uteslutas. Vid initiering eller avbrytande av behandling med belimumab ska monitorering övervägas för patienter som behandlas med CYP-substrat med ett smalt terapeutiskt index, där dosen anpassas individuellt (t.ex. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel under behandling med Benlysta och under minst 4 månader efter den sista behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Benlysta hos gravida kvinnor. Förutom en förväntad farmakologisk effekt, dvs. reduktion av B-celler, tyder djurstudier på att det inte finns några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Benlysta ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om Benlysta utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter förtäring. Belimumab har detekterats i mjölk från honapor som tillförts 150 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.

Eftersom maternella antikroppar (IgG) utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas att ett beslut fattas huruvida amningen ska avbrytas eller Benlysta-behandlingen ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av belimumab på human fertilitet. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte formellt utvärderats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos Benlysta. Det rekommenderas att patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Benlysta beaktas när patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga övervägs.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Benlysta hos patienter med SLE har utvärderats i tre placebokontrollerade studier med intravenös administrering, en efterföljande regional placebokontrollerad studie med intravenös administrering och en placebokontrollerad studie med subkutan administrering utförda före

godkännandet och två placebokontrollerade studier med intravenös administrering utförda efter marknadsintroduktionen. Säkerheten hos patienter med aktiv SLE-nefrit har utvärderats i en placebokontrollerad studie med intravenös administrering.

Uppgifterna som redovisas nedan avspeglar en exponering hos 674 patienter med SLE från de tre kliniska studierna och 470 patienter i den efterföljande placebokontrollerade studien som utfördes före godkännandet vilka fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt under 1 timme dag 0, 14, 28 och sedan var 28:e dag i upp till 52 veckor) och 556 patienter med SLE exponerade för Benlysta subkutant (200 mg en gång i veckan i upp till 52 veckor). Redovisade säkerhetsdata inkluderar data utöver 52 veckor för vissa patienter med SLE. Data avspeglar dessutom exponering hos 224 patienter med aktiv SLE-nefrit som fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt i upp till 104 veckor). Data från rapporter efter marknadsintroduktionen är också inkluderade.

Huvuddelen av patienterna fick också samtidigt en eller flera av följande behandlingar för SLE: kortikosteroider, immunmodulatoriska läkemedel, anti-malariamedel, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel.

Biverkningar rapporterades för 84 % av de patienter som behandlats med Benlysta och för 87 % av de patienter som behandlats med placebo. De oftast rapporterade biverkningarna (≥ 5 % av patienterna med SLE som behandlats med Benlysta som tilläggsbehandling till standardterapi och en frekvens på ≥ 1 % mer än placebo) var nasofaryngit. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7 % för Benlysta-behandlade patienter och 8 % för placebobehandlade patienter.

De oftast rapporterade biverkningarna (> 5 % av patienterna med aktiv SLE-nefrit behandlade med Benlysta plus standardbehandling) var övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion och herpes zoster. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 12,9 % för Benlysta-behandlade patienter och 12,9 % för placebobehandlade patienter.

Svåra kutana biverkningar: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats i samband med behandling med Benlysta (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-organklass och frekvens. De frekvenskategorier som används är:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Angiven frekvens är den högsta som setts med någon av formuleringarna.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer ¹	Mycket vanliga	Bakteriella infektioner t.ex. bronkit, urinvägsinfektioner
	Vanliga	Virusgastroenterit, faryngit, nasofaryngit, virusinfektion i övre luftvägar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Leukopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner ²
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
	Sällsynta	Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Suicidalt beteende, suicidtankar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Migrän
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället ³ urtikaria, utslag
	Mindre vanliga	Angioödem,
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner ² , feber

¹ Se "Beskrivning av valda biverkningar" och avsnitt 4.4 "Infektioner" för mer information.

² "Överkänslighetsreaktioner" omfattar en grupp av termer, bland annat anafylaxi, och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat hypotoni, angioödem, urtikaria eller annat utslag, klåda och dyspné. "Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner" omfattar en grupp av termer och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat bradykardi, myalgi, huvudvärk, utslag, urtikaria, feber, hypotoni, hypertoni, yrsel och artralgi. Eftersom tecken och symtom överlappar varandra, är det inte möjligt att skilja mellan överkänslighetsreaktioner och infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner i alla fall.

³ Gäller endast den subkutana formuleringen.

Beskrivning av valda biverkningar

Nedan redovisade data har poolats från de tre kliniska studierna med intravenös administrering (endast 10 mg/kg kroppsvikt intravenös dos) och den kliniska studien med subkutan administrering som utfördes före godkännandet. "Infektioner" och "Psykiatriska tillstånd" inkluderar data från en studie utförd efter marknadsintroduktionen.

Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighet: Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner observerades vanligtvis på administreringsdagen men akuta överkänslighetsreaktioner kan förekomma flera dagar efter dosering.

Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikanta överkänslighetsreaktioner kan löpa ökad risk.

Incidensen av infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner inom 3 dagar efter intravenös administrering var 12 % i gruppen som fick Benlysta och 10 % i gruppen som fick placebo, varvid 1,2 % respektive 0,3 % krävde att behandlingen avbröts permanent.

Incidensen av systemiska injektionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner inom 3 dagar efter subkutan administrering var 7 % i gruppen som fick Benlysta och 9 % i gruppen som fick placebo. Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner associerade med subkutan administrerat Benlysta som krävde behandlingsavbrott rapporterades hos 0,2 av patienterna som fick Benlysta och hos ingen patient som fick placebo.

Infektioner: I SLE-studier med intravenös och subkutan administrering före godkännandet var den totala incidensen av infektioner 63 % både i de grupper som fick Benlysta och de som fick placebo. Infektioner som förekom hos minst 3 % av Benlysta-patienterna och minst 1 % mer frekvent än hos patienter som fick placebo var virusinfektioner i övre luftvägar, bronkit och bakteriella urinvägsinfektioner. Allvarliga infektioner förekom hos 5 % av patienterna både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo; allvarliga opportunistiska infektioner stod för 0,4 % respektive 0 % av dessa. Infektioner som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 0,7 % av patienterna som fick Benlysta och hos 1,5 % av patienterna som fick placebo. Några infektioner var allvarliga eller dödliga.

Information om infektioner som har setts hos pediatrika patienter med SLE finns i avsnittet Pediatrik population nedan.

I SLE-nefritstudien fick patienterna bakgrundsbehandling av standardtyp (se avsnitt 5.1) och den totala incidensen av infektioner var 82 % hos patienterna som fick Benlysta jämfört med 76 % hos patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 13,8 % av patienterna som fick Benlysta och hos 17,0 % hos patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner förekom hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick placebo.

I en randomised, dubbelblind, 52-veckorsstudie på SLE som utfördes efter marknadsintroduktionen (BEL115467) och som bedömde mortalitet och specifika biverkningar hos vuxna, förekom allvarliga infektioner hos 3,7 % av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst och hos 4,1 % av patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock hos 0,45 % (9/2002) av patienterna som behandlades med Benlysta och hos 0,15 % (3/2001) av patienterna som fick placebo, medan incidensen av mortalitet oavsett orsak var 0,50 % (10/2002) bland de patienter som behandlades med Benlysta och 0,40 % (8/2001) bland patienterna som fick placebo. De flesta dödliga infektionerna observerades under de första 20 behandlingsveckorna med Benlysta.

Psykiatriska tillstånd: I de kliniska SLE-studierna med intravenös administrering som utfördes före godkännandet rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,2 % (8/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,4 % (3/675) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,6 % (4/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,3 % (2/675) av patienterna som fick placebo. Det var två suicid bland patienterna som behandlades med Benlysta (varav en som fick Benlysta 1 mg/kg kroppsvikt).

I en SLE-studie som utfördes efter marknadsintroduktionen rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,0 % (20/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,3 % (6/2001) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,3 % (7/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos < 0,1 % (1/2001) av patienterna som fick placebo. Den totala incidensen av allvarliga suicidtankar eller suicidalt beteende eller självskada utan suicidavsikt var 0,7 % (15/2002) hos patienter som fick Benlysta och 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Inget suicid rapporterades i någon av grupperna.

SLE-studierna med intravenös administrering ovan exkluderade inte patienter med psykiatriska tillstånd i anamnesen.

I den kliniska SLE-studien med subkutan administrering, som exkluderade patienter med anamnes på psykiatriska tillstånd, rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 0,2 % (1/556) av patienterna som fick Benlysta och hos ingen av patienterna som fick placebo. Inga allvarliga depressionsrelaterade händelser eller suicid rapporterades i någon av grupperna.

Leukopeni: Incidensen av leukopeni rapporterades hos patienter med SLE som en biverkan var 3 % i gruppen som fick Benlysta och 2 % i gruppen som fick placebo.

Reaktioner vid injektionsstället: I SLE-studien med subkutana administrering var frekvensen av reaktioner vid injektionsstället 6,1 % (34/556) och 2,5 % (7/280) för patienter som fick Benlysta respektive placebo. Dessa reaktioner vid injektionsstället (varav de vanligaste var smärta, erytem, hematom, klåda och induration) var av mild till måttlig svårighetsgrad. Majoriteten behövde inte avbryta behandlingen.

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter baseras på en studie med subkutan administrering och en studie med intravenös administrering.

I en 52-veckors öppen studie fick 25 pediatrika patienter (i åldern 10 till 17 år) med SLE Benlysta subkutant med en exponering som var jämförbar med den hos vuxna (200 mg med ett fastställt doseringsintervall baserat på kroppsvikt, i tillägg till bakgrundsbehandling). Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som fick Benlysta subkutant överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för belimumab.

I en 52-veckors placebokontrollerad studie fick 53 patienter (i åldern 6 till 17 år) med SLE Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst på dag 0, 14 och 28 och därefter var 28:e dag i tillägg till bakgrundsbehandling). Inga nya säkerhetssignaler observerades hos den pediatrika populationen från 12 års ålder (n = 43). Säkerhetsdata för barn yngre än 12 år (n = 10) är begränsade.

Infektioner

Åldersgruppen 5 till 11 år: infektioner rapporterades hos 8/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/3 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 1/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och 2/3 patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Åldersgruppen 12 till 17 år: infektioner rapporterades hos 22/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 25/37 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 3/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/37 patienter som fick placebo. I den öppna förlängningsfasen fanns en dödlig infektion hos en patient som fick Benlysta intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av Benlysta. Biverkningar som rapporterats i samband med överdosering har varit i enlighet med de som förväntats för belimumab.

Två doser upp till 20 mg/kg kroppsvikt som administrerades med 21 dagars mellanrum med intravenös infusion har givits till människa utan någon ökning av förekomsten eller svårighetsgraden av biverkningarna jämfört med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg kroppsvikt.

Vid fall av oavsiktlig överdosering ska patienten observeras noga och stödjande vård ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG04

Verkningsmekanism

Benlysta är en human IgG1 λ monoklonal antikropp specifik för lösligt humant BLYS-protein (B Lymphocyte Stimulator) (även benämnt BAFF och TNFSF13B). Benlysta blockerar bindningen av lösligt BLYS, en B-cellsöverlevnadsfaktor, till dess receptorer på B-celler. Benlysta binder inte B-celler direkt utan genom att binda BLYS hämmar Benlysta överlevnaden av B-celler, inklusive autoreaktiva B-celler, och minskar differentieringen av B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller.

BLYS-nivåerna är förhöjda hos patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns ett samband mellan BLYS-nivåer i plasma och sjukdomsaktivitet för SLE. Det är inte känt i vilket förhållande BLYS-nivåerna bidrar till patofysiologin hos SLE.

Farmakodynamisk effekt

Median-IgG-nivåerna vid vecka 52 hade sänkts med 11 % hos patienter med SLE som fick Benlysta jämfört med en ökning med 0,7 % hos patienter som fick placebo.

Hos patienter med anti-dsDNA-antikroppar vid baslinjen hade mediannivån av anti-dsDNA-antikroppar minskat med 56 % vid vecka 52 hos patienter som fick Benlysta jämfört med 41 % hos patienter som fick placebo. Hos patienter med anti-dsDNA-antikroppar vid baslinjen hade 18 % av patienterna behandlade med Benlysta övergått till att vara anti-DNA-negativa vecka 52 jämfört med 15 % av patienterna som fick placebo.

Hos patienter med SLE med låga komplementnivåer sågs normalisering av C3 och C4 vid vecka 52 hos 42 % respektive 53 % av patienterna som fick Benlysta och hos 21 % respektive 20 % av patienterna som fick placebo.

Vecka 52 hade Benlysta signifikant minskat antalet cirkulerande totala, transitionella, naiva och SLE-B-celler liksom plasmaceller. Minskningar av naiva och transitionella B-celler, liksom undergruppen av SLE-B-celler, observerades så tidigt som vecka 8. Minnesceller ökade initialt och hade vecka 52 långsamt sjunkit mot baslinjesnivåerna.

Förändringar i B-celler och IgG nivåer under långtidsbehandling med intravenöst Benlysta utvärderades i en icke-kontrollerad förlängningsstudie på SLE. Efter sju och ett halvt års behandling (inklusive den 72-veckors ursprungliga studien) observerades en väsentlig och varaktig minskning av olika undergrupper av B-celler, vilket ledde till en 87 % medianminskning av naiva B-celler, 67 % av minnes-B-celler, 99 % av aktiverade B-celler, samt 92 % medianminskning av plasmaceller efter mer än sju års behandling. Efter ca sju år observerades en medianminskning av IgG-nivåerna med 28 %, och 1,6 % av patienterna upplevde en minskning i IgG-nivåerna till under 400 mg/dl. Under studiens gång låg incidensen av rapporterade biverkningar i allmänhet kvar på samma nivå eller minskade.

Efter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst) eller placebo hos patienter med aktiv SLE-nefrit förekom en ökning av serumnivåerna av IgG i samband med minskad proteinuri. I förhållande till placebo observerades mindre öknningar av serumnivån av IgG i Benlysta-gruppen såsom förväntas med tanke på belimumabs kända verkningsmekanism. Vecka 104 var den procentuella medianökningen av IgG från baslinjen 17 % för Benlysta och 37 % för placebo. Minskningar av autoantikroppar, öknningar av komplement och minskningar av totalt antal

cirkulerande B-celler och undergrupper av B-celler, som observerades överensstämde med studierna på SLE.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter med SLE (i åldern 6 till 17 år) och en studie med subkutan administrering på patienter med SLE (i åldern 10 till 17 år) överensstämde den farmakodynamiska responsen med den hos vuxna.

Immunogenicitet

I studien med subkutan administrering testades serum från över 550 vuxna patienter med SLE utan att några anti-belimumabantikroppar påvisades under eller efter behandling med 200 mg subkutan belimumab. I studien på SLE-nefrit i vilken 224 vuxna patienter fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst påvisades inga anti-belimumabantikroppar.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med SLE (n = 53) och en studie med subkutan administrering på patienter i åldern 10 till 17 år med SLE (n = 25) utvecklade ingen av patienterna antikroppar mot belimumab.

Klinisk effekt och säkerhet

SLE

Subkutan injektion

Effekten av Benlysta administrerat subkutan utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 52-veckorsstudie i fas III (HGS1006-C1115; BEL112341) på 836 vuxna patienter med en klinisk diagnos på SLE enligt klassificeringskriterierna fastställda av American College of Rheumatology. Lämpliga deltagare hade aktiv SLE, definierad som en SELENA-SLEDAI-poäng ≥ 8 och positivt test för anti-nukleär antikropp (ANA eller anti-dsDNA) (ANA-titer $\geq 1:80$ och/eller positivt anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) vid screening. Patienterna stod på stabila behandlingsregimer för SLE (standardbehandling) bestående av något av följande (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller immunsuppressiva medel. Patienter uteslöts från studien om de hade svår aktiv systemisk SLE i centrala nervsystemet eller svår aktiv SLE-nefrit.

Denna studie utfördes i USA, Sydamerika, Europa och Asien. Patienternas medianålder var 37 år (intervall: 18 till 77 år), och majoriteten (94 %) var kvinnor. Bakgrundsläkemedel inkluderade kortikosteroider (86 %; $> 7,5$ mg/dag prednisonequivivalent 60 %), immunsuppressiva medel (46 %) och antimalariamedel (69 %). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få belimumab 200 mg eller placebo subkutan en gång i veckan i 52 veckor.

Vid baslinjen hade 62,2 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet (SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10), hos 88 % av patienterna var mukokutana, hos 78 % muskuloskeletala, hos 8 % hematologiska, hos 12 % renala och hos 8 % vaskulära organsystem angripna.

Primärt effektmått var ett sammansatt effektmått (SLE Responder Index), för vilket svar definierades som att samtliga följande kriterier var uppfyllda vid vecka 52 jämfört med baslinjen:

- ≥ 4 poängs reduktion av SELENA-SLEDAI-poängen och
- inget nytt BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A organdomänpoäng eller 2 nya BILAG B organdomänpoäng och
- ingen försämring ($< 0,30$ poängs ökning) av PGA-poäng (Physician's Global Assessment)

SLE Responder Index mäter förbättringar av SLE-sjukdomsaktiviteten utan försämring i något organsystem eller av patientens totala tillstånd.

Tabell 1. Svarsfrekvens vecka 52

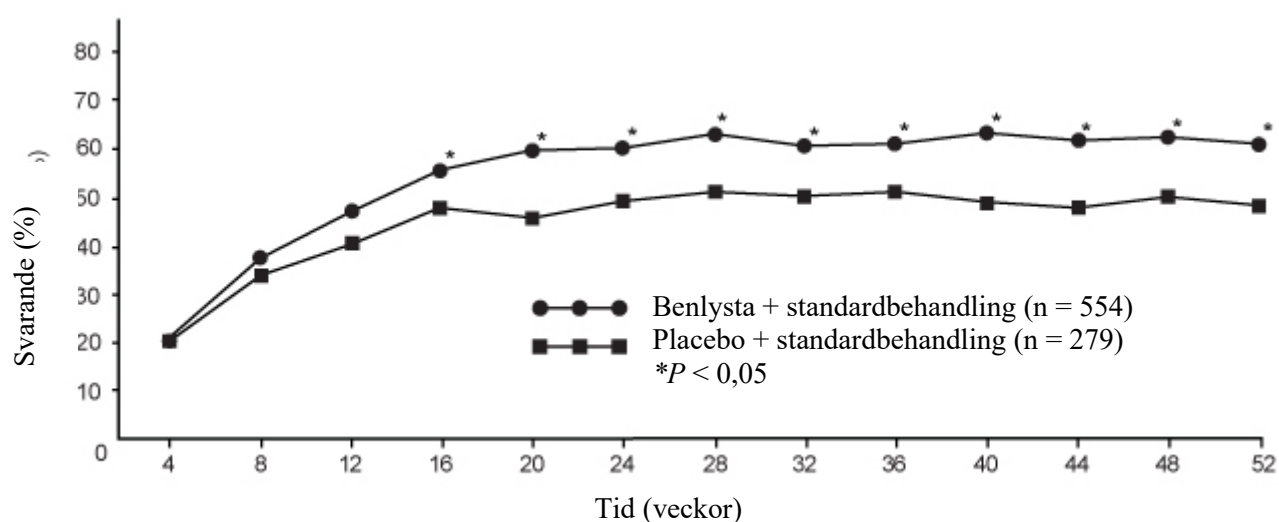
Svar ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg per vecka (n = 554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Observerad skillnad mot placebo		12,98 %
Oddskvot (95 % KI) mot placebo		1,68 (1,25, 2,25)
Komponenter i SLE responder index		
Procentandel patienter med sänkning av SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Procentandel patienter utan försämring enligt BILAG-index	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Procentandel patienter utan försämring enligt PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analyserna exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen för någon av komponenterna (1 för placebo, 2 för Benlysta)

² Alla patienter fick standardbehandling.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var synlig vecka 16 och kvarstod till och med vecka 52 (figur 1).

Figur 1. Andel med SRI-svar per besök



SLE-skov definierades enligt modifierat SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Risken för första skov minskade med 22 % under de första 52 observationsveckorna i gruppen som fick Benlysta jämfört med gruppen som fick placebo (riskkvot = 0,78; p = 0,0061). Mediantiden till det första skovet bland patienter som hade ett skov förlängdes hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (190 dagar mot 141 dagar). Svåra skov observerades hos 10,6 % av patienterna i gruppen som fick

Benlysta jämfört med hos 18,2 % av patienterna i gruppen som fick placebo under de 52 observationsveckorna (observerad behandlingsskillnad = -7,6 %). Risken för svåra skov minskade med 49 % under de 52 observationsveckorna i gruppen som fick Benlysta jämfört med gruppen som fick placebo (riskkvot = 0,51; $p = 0,0004$). Mediantiden till det första svåra skovet bland de patienter som fick ett svårt skov förlängdes hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (171 dagar mot 118 dagar).

Procentandelen patienter som fick mer än 7,5 mg/dag prednison (eller motsvarande) vid baslinjen vars genomsnittliga kortikosteroiddos sänktes med minst 25 % från baslinjen till en dos motsvarande prednison $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med vecka 52 var 18,2 % i gruppen som fick Benlysta och 11,9 % i gruppen som fick placebo ($p = 0,0732$).

Benlysta gav förbättring av trötthet jämfört med placebo mätt med FACIT-Fatigue Scale. Justerad genomsnittlig förändring av poängen vid vecka 52 från baslinjen är signifikant större med Benlysta jämfört med placebo (4,4 mot 2,7, $p = 0,0130$).

Subgruppsanalys av det primära effektmåttet visade att den största nyttan observerades hos patienter med högre sjukdomsaktivitet vid baslinjen, inkluderande patienter med SELINA SLEDAI-poäng ≥ 10 eller patienter som behövde steroider för att kontrollera sjukdomen eller patienter med låga komplementnivåer.

En ytterligare, tidigare identifierad serologiskt aktiv grupp, patienterna med låg komplementnivå och positivt anti-dsDNA vid baslinjen, visade också ett större relativt svar, se tabell 2 för resultat för detta exempel på en grupp med hög sjukdomsaktivitet.

Tabell 2. Patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen

Subgrupp	Anti-dsDNA-positiv OCH lågt komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg/vecka
SRI-svarsfrekvens vecka 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		17,41
Svåra skov under 52 veckor:	(n = 108)	(n = 248)
Patienter med ett svårt skov (%)	31,5	14,1
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		17,4
Tid till svårt skov [riskkvot (95 % KI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p<0,0001)
Prednisonsänkning med ≥ 25 % från baslinjen till $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 24 till och med 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		9,3
Förbättring av FACIT-fatigue score från baslinjen till vecka 52 (genomsnittlig):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (medianskillnad)		2,1

¹ Analysen av SRI-svarsfrekvens vecka 52 exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen (2 för Benlysta)

² Bland patienter med prednison dos vid baslinjen > 7,5 mg/dag

Effekt och säkerhet för Benlysta i kombination med en cykel med rituximab har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 104-veckors studie i fas III på 292 patienter (BLISS-BELIEVE). Primärt effektmått var andelen patienter med sjukdomskontroll definierat som en SLEDAI-2K-poäng ≤ 2 , uppnådd utan immunsuppressiva och med kortikosteroider vid en dos motsvarande ≤ 5 mg prednison/dag vecka 52. Detta uppnåddes hos 19,4 % (n = 28/144) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med rituximab och hos 16,7 % (n = 12/72) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med placebo (oddskvot 1,27, 95 % KI: 0,60; 2,71, p = 0,5342). En högre frekvens av biverkningar (91,7 % jämfört med 87,5 %), allvarliga biverkningar (22,2 % jämfört med 13,9 %) och allvarliga infektioner (9,0 % jämfört med 2,8 %) observerades hos patienter behandlade med Benlysta i kombination med rituximab jämfört med Benlysta i kombination med placebo.

SLE-nefrit

Subkutan injektion

Effekt och säkerhet för Benlysta 200 mg administrerat subkutant till patienter med aktiv SLE-nefrit bygger på data från administrering av Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst och farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

I SLE-studien med subkutan administrering, som beskrivs ovan, uteslöts patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, men 12 % av patienterna hade njurengagemang vid baslinjen (baserat på SELENA SLEDAI-bedömning). Följande studie på aktiv SLE-nefrit har utförts.

Intravenös infusion

Effekt och säkerhet för Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst över en 1-timmesperiod på dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag utvärderades i en 104-veckors randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (BEL114054) på 448 patienter med aktiv SLE-nefrit. Patienterna hade en klinisk diagnos på SLE, enligt ACR-klassificeringskriterier, biopsiverifierad SLE-nefrit av klass III, IV och/eller V och aktiv njursjukdom, som vid screening krävde standardbehandling.

Standardbehandling inkluderade kortikosteroider, 0 till 3 intravenösa administreringar med metylprednisolon (500 till 1000 mg per administrering), följt av oral prednison 0,5 till 1 mg/kg/dag med en total daglig dos ≤ 60 mg/dag nedtrappat till ≤ 10 mg/dag vid vecka 24, med:

- oral mykofenolatmofetil 1 till 3 g/dag eller oral mykofenolatnatrium 720 till 2160 mg/dag för induktion och underhåll, eller
- cyklofosamid 500 mg intravenöst varannan vecka (totalt 6 infusioner) för induktion följt av oral azatioprin med en måldos på 2 mg/kg/dag för underhåll.

Studien utfördes i Asien, Nordamerika, Sydamerika och Europa. Patienternas medianålder var 31 år (intervall: 18 till 77 år); flertalet (88 %) var kvinnor.

Primärt effektmått var partiell renal respons (Primary Efficacy Renal Response, PERR) vid vecka 104 definierat som ett svar vid vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: U-protein:kreatininkvot (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) och beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² eller ingen sänkning av eGFR på > 20 % från värdet före skov.

De viktigaste sekundära effektmåtten var:

- Kompletta renal respons (Complete Renal Response, CRR) definierat som ett svar vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) och eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² eller ingen sänkning av eGFR på > 10 % från värdet före skov.
- PERR vecka 52.
- Tid till njurrelaterad händelse eller död (njurrelaterad händelse definierad som första förekomst av terminal njursjukdom, fördubbling av serumkreatinin, renal försämring [definierad som ökad proteinuri och/eller njurfunktionsnedsättning], eller behandling med särskild njurrelaterad terapi).

För effektmåtten PERR och CRR måste steroidbehandlingen ha sänkts till ≤ 10 mg/dag från vecka 24 för att patienten skulle betraktas som responders. För dessa effektmått betraktades patienter som avbröt behandlingen i förtid, fick förbjudet läkemedel eller avbröt deltagandet i studien i förtid som icke- responders .

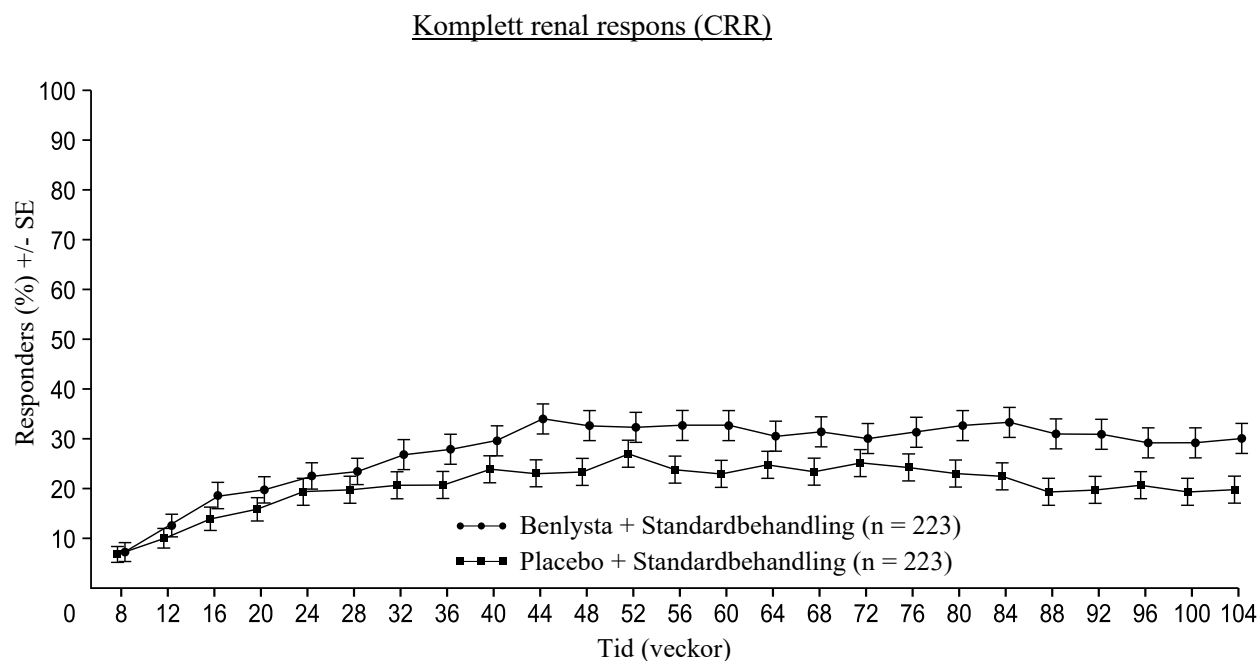
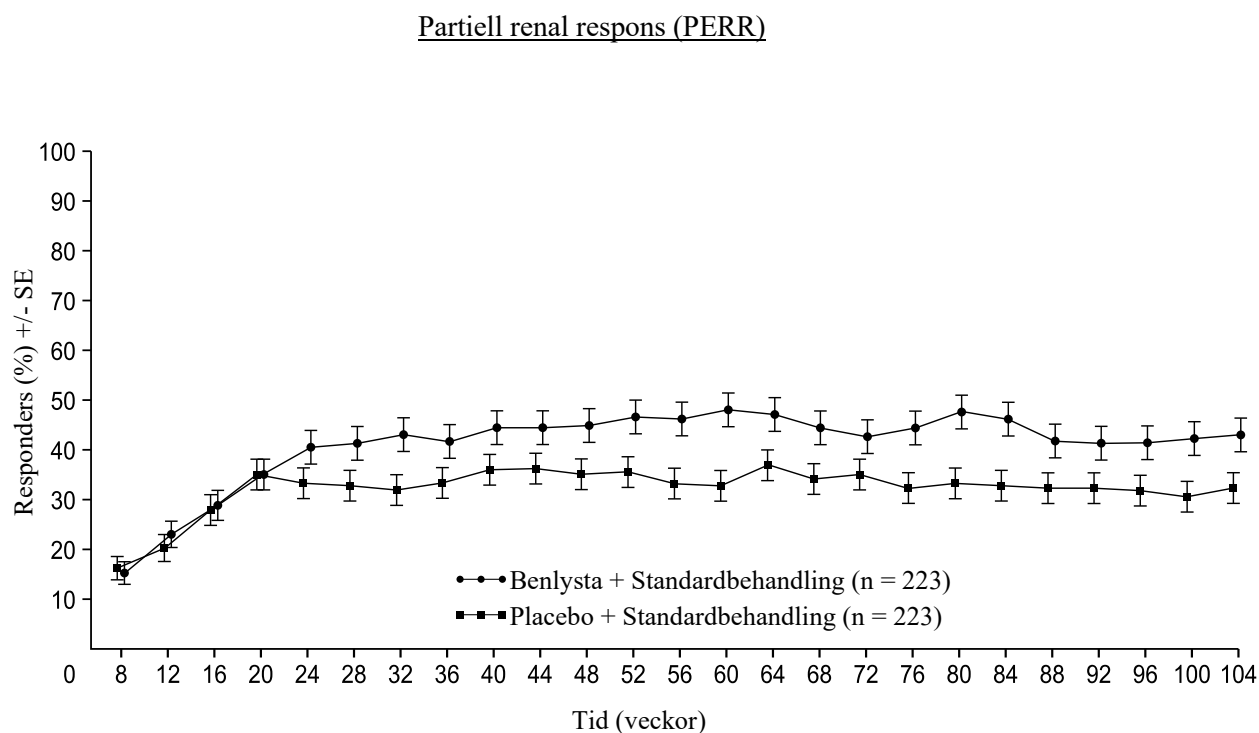
Andelen patienter som uppnådde PERR vecka 104 var signifikant högre i gruppen som fick Benlysta jämfört med placebo. De viktigaste sekundära effektmåtten visade också signifikant förbättring med Benlysta jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3. Effektnätresultat hos vuxna patienter med SLE-nefrit

Effektnät	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Observerad skillnad mot placebo	Odds- /riskkvot mot placebo (95 % KI)	P- värde
PERR vecka 104¹ Responders	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR vecka 104¹ Responders	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR vecka 52¹ Responders	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tid till njurrelaterad händelse eller död¹ Procentandel patienter med händelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid till händelse [riskkvot (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ PERR vecka 104 var den primära effektnätanalysen; CRR vecka 104, PERR vecka 52 och tid till njurrelaterad händelse eller död var medtagna i den förspecifierade testhierarkin.					
² När dödsfall exkluderades från analysen (1 för Benlysta; 2 för placebo) var procentandelen patienter med en njurrelaterad händelse 15,2 % för Benlysta jämfört med 27,4 % för placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34; 0,78).					
³ Behandlingssvikt: Patienter som tog läkemedel som var förbjudet enligt protokollet.					

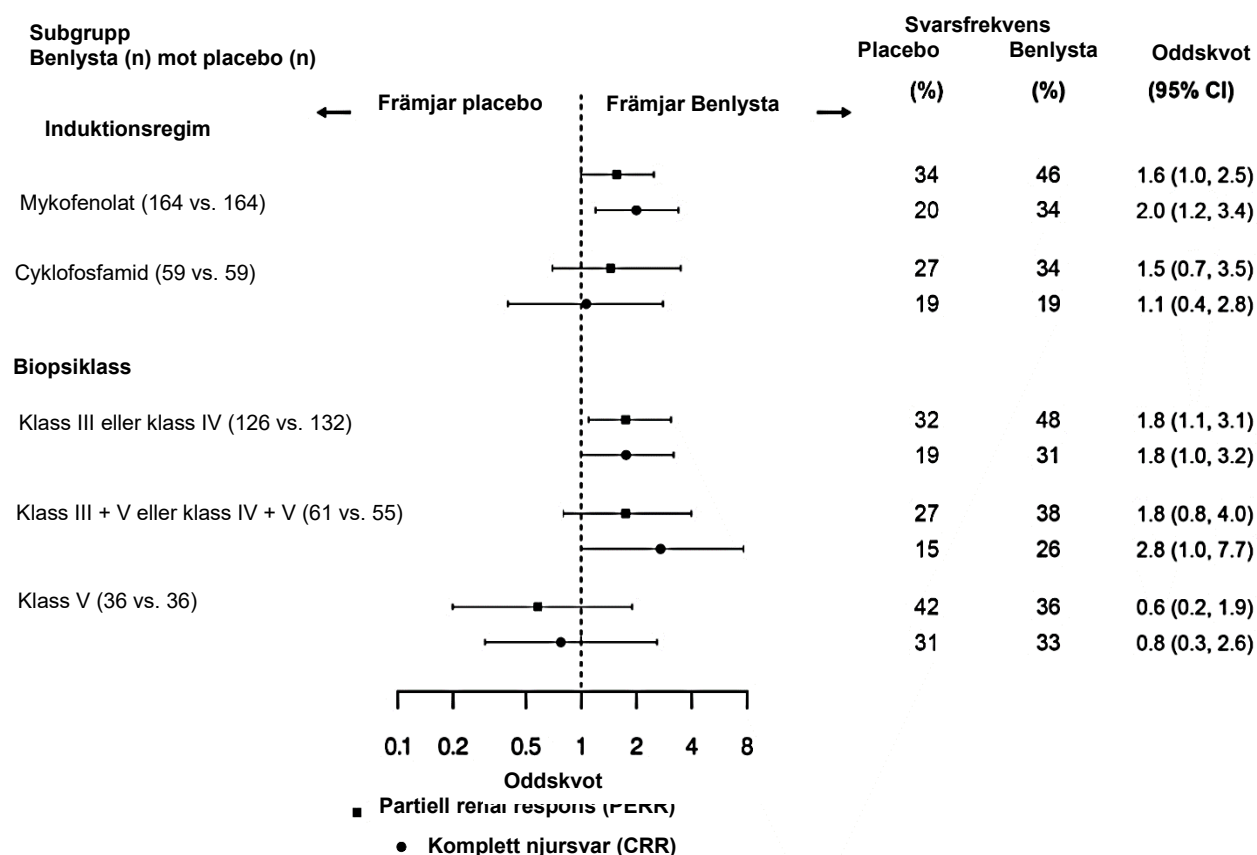
En numeriskt större procentandel patienter som fick Benlysta uppnådde PERR från vecka 24 jämfört med placebo och denna behandlingsskillnad bibehölls till och med vecka 104. Från vecka 12 uppnådde en större procentandel patienter som fick Benlysta CRR jämfört med placebo och den numeriska skillnaden bibehölls till och med vecka 104 (figur 2).

Figur 2. Svarsfrekvensen hos vuxna med SLE-nefrit per besök



I beskrivande subgruppsanalyser undersöktes viktiga effektmått (PERR, CRR) per induktionsregim (mykofenolat eller cyklofosfamid) och biopsiklass (klass III eller IV, klass III + V eller klass IV + V eller klass V) (figur 3).

Figur 3. Oddskvot för PERR och CRR vecka 104 för olika subgrupper



Ålder och etniskt ursprung

Ålder

Det fanns inga observerade skillnader i effekt och säkerhet hos SLE-patienter ≥ 65 år som fick Benlysta intravenöst eller subkutant jämfört med den allmänna populationen i placebokontrollerade studier. Antalet patienter ≥ 65 år (62 patienter för effekt och 219 för säkerhet) är dock inte tillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Svarta patienter

Det fanns för få svarta patienter registrerade i de placebokontrollerade kliniska studierna med subkutan Benlysta för att meningsfulla slutsatser ska kunna dras om effekterna av etniskt ursprung på kliniska resultat.

Säkerhet och effekt av intravenöst administrerad Benlysta har studerats hos svarta patienter. Tillgängliga data beskrivs i produktresumén för Benlysta 120 mg och 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pediatrik population

SLE

Subkutan injektion

Säkerhet och effekt för Benlysta administrerat subkutant till pediatrika patienter i åldern 5 till < 18 år med aktiv SLE stöds av en populationsfarmakokinetisk modell och simulering som integrerar data från en öppen farmakokinetisk studie på 25 pediatrika patienter med aktiv SLE som fick Benlysta

subkutant (200908) och en studie på pediatrika patienter med aktiv SLE som fick Benlysta intravenöst (PLUTO) som beskrivs nedan (se avsnitt 5.2).

Intravenös infusion

Säkerhet och effekt för Benlysta utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 52-veckorsstudie (PLUTO) på 93 pediatrika patienter med en klinisk diagnos på SLE i enlighet med ACR-klassifieringskriterier. Patienterna hade aktiv SLE-sjukdom, definierad som en SELENA-SLEDAI-poäng ≥ 6 och positivitet för autoantikroppar vid screening så som beskrivs i studierna på vuxna. Patienterna stod på en stabil SLE-behandlingsregim (standardbehandling) och inklusionskriterierna var liknande de i studierna på vuxna. Patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, svår aktiv CNS-SLE, primär immunbrist, IgA-brist eller vårdkrävande akuta eller kroniska infektioner uteslöts från studien. Studien genomfördes i USA, Sydamerika, Europa och Asien. Patienternas medianålder var 15 år (intervall 6 till 17 år). I åldersgruppen 5 till 11 år ($n = 13$) låg SELENA-SLEDAI-poängen mellan 4 och 13, och i åldersgruppen 12 till 17 år ($n = 79$) låg SELENA-SLEDAI-poängen mellan 4 och 20. Flertalet (94,6 %) av patienterna var flickor. Studien hade inte styrka för några statistiska jämförelser och alla data är beskrivande.

Det primära effektmåttet var SLE Responder Index (SRI) vecka 52 i enlighet med beskrivningen av studierna med intravenös administrering till vuxna. Andelen pediatrika patienter som uppnådde ett SRI-svar var större bland de patienter som fick Benlysta än bland dem som fick placebo. Svaret för effektmåttets individuella komponenter överensstämde med SRI-svaret (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrik svarsfrekvens vecka 52

Svar¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenter i SLE Responder Index		
Procent patienter med minskning i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Oddsquot (95 % KI) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Procent patienter utan någon försämring enligt BILAG index (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Procent patienter utan någon försämring enligt PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analyserna exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen för någon av komponenterna (1 för placebo).

Bland de patienter som drabbades av ett svårt skov var medianstudiedagen för det första svåra skovet dag 150 i Benlysta-gruppen och dag 113 i placebogruppen. Svåra skov observerades hos 17,0 % i Benlysta-gruppen jämfört med hos 35,0 % i placebogruppen under de 52 veckorna med observation (observerad behandlingsskillnad = 18,0 %; riskkvot = 0,36, 95 % KI: 0,15; 0,86). Detta överensstämde med fynden i de kliniska studierna med intravenös administrering till vuxna.

Vid användning av Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria uppvisade en större andel av de pediatrika patienter som fick Benlysta förbättringar än i gruppen som fick placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR-svarsfrekvens vecka 52

	Andel patienter med minst 50 % förbättring av 2 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av resterande komponenter		Andel patienter med minst 30 % förbättring av 3 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av resterande komponenter	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Svar, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observerad skillnad jämfört med placebo		25,38		25,33
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponenterna var procentuell förändring vecka 52 av: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poäng, dygnsproteinuri och poäng för domänen fysisk funktion i Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nedanstående farmakokinetiska parametrar för subkutant Benlysta baseras på beräkning av populationsparametrar för 661 personer varav 554 var SLE-patienter och 107 var friska försökspersoner som fick Benlysta subkutant.

Absorption

Benlysta i den förfyllda injektionspennan administreras genom subkutan injektion.

Efter subkutan administrering var belimumabs biotillgänglighet cirka 74 %. Steady state-exponering uppnåddes efter cirka 11 veckor med subkutan administrering. Maximala koncentrationer av belimumab i serum (C_{max}) vid steady state var 108 µg/ml.

Distribution

Belimumab distribuerades till vävnader med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på cirka 5 liter.

Metabolism

Belimumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror genom brett distribuerade proteolytiska enzymer. Klassiska metabolismstudier har inte utförts.

Eliminering

Efter subkutan administrering hade belimumab en terminal halveringstid på 18,3 dagar. Systemisk clearance var 204 ml/dag.

Studie på SLE-nefrit

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 224 vuxna patienter med SLE-nefrit som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst (dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag i upp till 104 veckor). Hos patienter med SLE-nefrit var belimumab-clearance, på grund av aktiv njursjukdom, initialt högre än i studier på SLE. Efter 24 veckors behandling och under återstoden av studien var clearance och exponering för belimumab ungefär desamma som observerades hos vuxna patienter med SLE som fick belimumab 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst.

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering förutses genomsnittliga steady state-koncentrationer av subkutant administrerat belimumab 200 mg en gång i veckan hos vuxna med SLE-nefrit vara desamma som hos vuxna med SLE-nefrit som får belimumab 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka.

Särskilda patientpopulationer

Pediatrik population: De farmakokinetiska parametrarna för belimumab administrerat subkutant är baserade på en populationsfarmakokinetisk analys av 25 patienter från en farmakokinetisk fas II-studie på pediatrika patienter med SLE som fick belimumab subkutant och fas II-studien på pediatrika patienter med SLE som fick belimumab intravenöst. Efter subkutan administrering av 200 mg belimumab hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år [en gång i veckan (patienter som vägde ≥ 50 kg), var 10:e dag (patienter som vägde 30 till < 50 kg) eller varannan vecka (patienter som vägde 15 till < 30 kg)] beräknas den genomsnittliga belimumabkoncentrationen vid steady-state vara likartad den hos vuxna deltagare med SLE efter subkutan administrering av 200 mg belimumab en gång i veckan, och likartad den hos pediatrika deltagare med SLE efter intravenös administrering av belimumab 10 mg/kg kroppsvikt på dag 0, 14 och 28 och därefter med 4 veckors intervall. Simulerat geometrisk medelvärde vid steady-state för C_{max} , C_{avg} , C_{min} och AUC (beräknade över doseringsintervallet) beräknas vara 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ och 834 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger ≥ 50 kg och som får belimumab en gång i veckan, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ och 1 051 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger 30 till < 50 kg som får belimumab var 10:e dag och 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ och 1 438 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger 15 till < 30 kg som får belimumab en gång varannan vecka.

Äldre: Benlysta har studerats hos ett begränsat antal äldre patienter. Ålder påverkade inte belimumabexponering i den subkutana populationsfarmakokinetiska analysen. Med tanke på det lilla antalet försökspersoner som var ≥ 65 år kan emellertid en effekt av ålder inte slutgiltigt uteslutas.

Nedsatt njurfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för belimumab. Under den kliniska utvecklingen studerades Benlysta hos ett begränsat antal SLE-patienter med lindrigt (kreatininclearance ≥ 60 och < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 och < 60 ml/min) eller allvarligt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion: 121 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och 30 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion fick Benlysta subkutant; 770 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och 261 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och 14 patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion fick Benlysta intravenöst.

Ingen kliniskt signifikant minskning av systemisk clearance observerades. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för belimumab. IgG1-molekyler som belimumab kataboliserar genom brett distribuerade proteolytiska enzymer som inte är begränsade till levervävnad, varför det är osannolikt att förändringar av leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvikt/BMI

Effekterna av kroppsvikt och BMI på belimumabexponeringen efter subkutan administrering hos vuxna ansågs inte vara kliniskt betydelsefull. Vikten hade ingen signifikant påverkan på effekt och säkerhet. Därför rekommenderas ingen dosjustering hos vuxna.

Effekterna av kroppsvikt på belimumabexponeringen efter subkutan administrering hos pediatrika patienter har fastställts med en populationsfarmakokinetisk modell. Hos pediatrika patienter med lägre kroppsvikt är clearance lägre och distributionsvolymen mindre för belimumab, vilket leder till ökad exponering. För att säkerställa att belimumabexponeringen ligger kvar inom acceptabla gränser och är konsekvent i hela viktintervallet för pediatrika patienter ges belimumab med längre intervall till patienter med lägre kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Patienter med SLE som gick över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka till 200 mg subkutant en gång i veckan med ett 1-4 veckors bytesintervall hade belimumabkoncentrationer i serum före dosering vid den första subkutana dosen som låg nära deras slutliga subkutana dalkoncentrationer vid steady state (se avsnitt 4.2). Baserat på simuleringar med populationsfarmakokinetiska parametrar var de genomsnittliga belimumabkoncentrationerna för 200 mg subkutant varje vecka (hos vuxna patienter och hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde ≥ 50 kg) var 10:e dag (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 30 till < 50 kg) eller varannan vecka (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 15 till < 30 kg) likartade dem för 10 mg/kg kroppsvikt var 4:e vecka.

SLE-nefrit

En till 2 veckor efter att de första 2 intravenösa doserna har givits förutses patienter med SLE-nefrit som går över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst till 200 mg subkutant en gång i veckan ha ungefär samma genomsnittliga serumkoncentrationer av belimumab som patienter som ges 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på studier av allmäntoxicitet och reproduktionstoxicitet.

Intravenös och subkutan administrering till apor resulterade i den förväntade minskningen av antalet perifera B-celler och B-celler i lymfvävnad utan några tillhörande toxikologiska fynd.

Reproduktionsstudier har utförts på dräktiga cynomolgusapor som fick belimumab 150 mg/kg kroppsvikt med intravenös infusion (cirka 9 gånger den förväntade maximala humana kliniska exponeringen) varannan vecka i upp till 21 veckor och behandling med belimumab förknippades inte med direkta eller indirekta skadliga effekter med hänsyn till maternell toxicitet, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet.

Behandlingsrelaterade fynd var begränsade till den förväntade reversibla minskningen av B-celler hos såväl moder som ungar och reversibel minskning av IgM hos apungar. B-cellsantalen återhämtade sig efter belimumabbehandlingens slut vid omkring 1 år post partum hos vuxna apor och vid 3 levnadsmånader hos apungar. IgM-nivåerna hos ungar som exponerats för belimumab *in utero* återhämtade sig vid 6 månaders ålder.

Effekterna på hanars och honors fertilitet hos apor bedömdes i 6-månaders toxikologistudier med upprepade dosering av belimumab med doser på upp till och med 50 mg/kg kroppsvikt. Inga behandlingsrelaterade förändringar noterades i de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos

sexuellt mogna djur. En informell bedömning av menstruationscykler hos honor visade inga belimumabrelaterade förändringar.

Eftersom belimumab är en monoklonal antikropp har inga gentoxicitetsstudier utförts. Inga karcinogenicitetsstudier eller fertilitetsstudier (hanar eller honor) har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80(E 433)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En Benlysta förfylld injektionspenna kan förvaras vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en period på upp till 12 timmar. Den förfyllda injektionspennan måste skyddas mot ljus och kasseras om den inte har använts inom 12-timmarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i en spruta av typ 1-glas med fast nål (rostfritt stål) i en förfylld injektionspenna.

Tillgänglig i förpackningar med 1 eller 4 förfyllda injektionspennor samt flerpack innehållande 12 endos förfyllda injektionspennor (3 förpackningar med 4 förfyllda injektionspennor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fullständiga anvisningar om subkutan administrering av Benlysta i förfylld injektionspenna finns i slutet av bipacksedeln (se Steg-för-steganvisningar).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/003	1	förfylld injektionspenna
EU/1/11/700/004	4	förfyllda injektionspennor
EU/1/11/700/005	12 (3x4)	förfyllda injektionspennor (flerpack)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 200 mg belimumab.

Belimumab är en human, IgG1 λ monoklonal antikropp som produceras i en mammaliecelinje (NS0) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 0,1 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta (injektion).

En klar till opaliserande, färglös till svagt gul lösning med pH 6 och en osmolalitet på 270-320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Benlysta är indicerat som tilläggsbehandling hos patienter från 5 års ålder med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi (se avsnitt 5.1).

Benlysta i kombination med immunsupprimerande bakgrundsbehandling är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Benlysta ska inledas och övervakas av en kvalificerad läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av SLE. Den första subkutana injektionen av Benlysta bör ges under överinseende av kvalificerad sjukvårdspersonal i en miljö där det finns tillgängliga resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner. Sjukvårdspersonal måste ge lämplig undervisning i subkutan teknik och informera om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4). En patient kan självinjicera eller patientens anhörigvårdare kan administrera Benlysta efter att sjukvårdspersonal har bedömt att detta är lämpligt.

Dosering

SLE

Rekommenderad dos är 200 mg en gång i veckan, given subkutan. Doseringen bygger inte på vikt (se avsnitt 5.2). Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt. Avbrytande av behandlingen med Benlysta ska övervägas om ingen förbättring av sjukdomen har skett efter 6 månaders behandling.

SLE-nefrit

Rekommenderad doseringsregim för patienter som påbörjar behandling med Benlysta för aktiv SLE-nefrit är en 400 mg dos (två 200 mg-injektioner) en gång i veckan i fyra veckor och därefter 200 mg en gång i veckan. Rekommenderad dosering för patienter som fortsätter behandling med Benlysta för aktiv SLE-nefrit är 200 mg en gång i veckan. Benlysta ska användas i kombination med kortikosteroider och mykofenolat eller cyklofosfamid för induktion, eller mykofenolat eller azatioprin för underhåll. Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt.

Glömda doser

Om en dos glöms bort, rekommenderas att den ges snarast möjligt. Därefter kan patienten återuppta dosering på den vanliga administreringsdagen eller påbörja ett nytt schema från den dag då den glömda dosen administrerades.

Byte av schemalagddag för dosering

Om patienten vill byta den schemalagdadagen för doseringen, kan en ny dos ges på den nya veckodagen. Därefter kan patienten fortsätta med det nya schemat från den dagen även om doseringsintervallet tillfälligt blir kortare än vanligt.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Vid övergång från intravenös till subkutan administrering av Benlysta hos en patient med SLE måsteden första subkutana injektionen ges 1 till 4 veckor efter den sista intravenösa dosen (se avsnitt 5.2).

SLE-nefrit

Vid övergång från intravenös till subkutan administrering av Benlysta hos en patient med SLE-nefrit rekommenderas att den första 200 mg-dos som injiceras subkutan ges 1 till 2 veckor efter den sista intravenösa dosen. Sådan övergång kan ske när som helst efter att patienten har fått de första 2 intravenösa doserna (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Data för patienter ≥ 65 år är begränsade (se avsnitt 5.1). Benlysta ska användas med försiktighet till äldre. Dosjustering krävs ej (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Belimumab har studerats hos ett begränsat antal SLE-patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgänglig information behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas emellertid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion med hänsyn till bristen på data (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts med Benlysta hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte sannolikt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver någon dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

SLE

Hos patienter i åldern 5 år till under 18 år har subkutan administrering av Benlysta med den förfyllda sprutan inte utvärderats och subkutan administrering av Benlysta med den förfyllda injektionspennan rekommenderas. Nuvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas för Benlysta i förfylld spruta.

Säkerhet och effekt för Benlysta med subkutan administrering har inte fastställts för barn under 5 års ålder eller som väger mindre än 15 kg. Inga data finns tillgängliga.

SLE-nefrit

Säkerhet och effekt för Benlysta med subkutan administrering har inte fastställts för barn och ungdomar som är yngre än 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Den förfyllda sprutan får endast användas för subkutan injektion. Rekommenderade injektionsställen är buken eller låren. Vid injektion i samma område måste patienten uppmanas att välja ett nytt injektionsställe för varje injektion. Injektioner får aldrig ges i områden där huden ömmar, har blåmärken, är röd eller hård. När en 400 mg-dos ges på samma ställe, rekommenderas att de två 200 mg-injektionerna ges med ett avstånd på minst 5 cm från varandra.

Fullständiga anvisningar om subkutan administrering av Benlysta i en förfylld spruta finns i slutet av bipacksedeln (se Steg-för-steg-anvisningar).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras tydligt.

Benlysta har inte studerats hos följande patientgrupper och rekommenderas inte vid:

- svår aktiv SLE i centrala nervsystemet
- hiv
- tidigare eller pågående hepatit B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG <400 mg/dl) eller IgA-brist (IgA <10 mg/dl)
- en större organtransplantation eller hematopoietisk stamcell-/märgtransplantation eller njurtransplantation i anamnesen.

Samtidig användning med B-cellsinriktad terapi

Tillgängliga data stöder inte samtidig administrering av rituximab med Benlysta hos patienter med SLE (se avsnitt 5.1). Försiktighet ska iakttas om Benlysta administreras tillsammans med annan B-cellsinriktad terapi.

Överkänslighet

Subkutan eller intravenös administrering av Benlysta kan orsaka överkänslighetsreaktioner som kan vara allvarliga och dödliga. I händelse av en allvarlig reaktion måste administreringen av Benlysta avbrytas och lämplig medicinsk behandling administreras (se avsnitt 4.2). Risken för överkänslighetsreaktioner är störst vid de två första injektionerna dock måste risken beaktas vid varje administrering. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikant överkänslighet kan löpa ökad risk. Återkomst av kliniskt signifikanta reaktioner efter initial lämplig behandling av symtom har också observerats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Patienter måste informeras om att överkänslighetsreaktioner är möjliga samma dag eller flera dagar efter administrering och om eventuella tecken och symtom samt möjligheten att dessa återkommer. Patienter måste instrueras att söka omedelbar vård om de upplever något av dessa symtom. Patienten måste ha tillgång till bipacksedeln. Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner har observerats och inkluderade symtom som utslag, illamående, trötthet, myalgi, huvudvärk och ansiktsödem.

I kliniska studier med intravenös administrering inkluderade allvarliga infusions- och överkänslighetsreaktioner anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotoni, angioödem och dyspné. Se produktresumén för Benlysta pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (avsnitt 4.4).

Infektioner

Verkningsmekanismen för belimumab kan öka risken för att utveckla infektioner hos vuxna och barn med SLE, inklusive opportunistiska infektioner, och yngre barn kan löpa ökad risk. I kontrollerade kliniska studier var incidensen av allvarliga infektioner liknande i Benlysta- och placebogrupperna; dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock oftare hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Pneumokockvaccin bör övervägas innan behandling med Benlysta påbörjas. Behandling med Benlysta får inte påbörjas hos patienter med aktiva allvarliga infektioner (inklusive allvarliga kroniska infektioner). Läkaren ska iakttä försiktighet och göra en noggrann bedömning av om nyttan förväntas överväga riskerna när användning av Benlysta övervägs till patienter med recidiverande infektion i anamnesen. Läkaren ska råda patienten att kontakta sin vårdgivare vid utveckling av symtom på en infektion. Patienter som utvecklar en infektion under tiden de genomgår behandling med Benlysta måste övervakas noga, och avbrytande av immunsuppressiv behandling inklusive Benlysta till dess infektionen är utläkt ska noga övervägas. Risken med användning av Benlysta till patienter med aktiv eller latent tuberkulos är inte känd.

Depression och suicidalitet

I kontrollerade studier med intravenös och subkutan administrering har psykiatriska tillstånd (depression, suicidtankar och suicidalt beteende inklusive suicid) rapporterats med högre frekvens hos patienter behandlade med Benlysta (se avsnitt 4.8). Läkare ska bedöma risken för depression och suicid mot bakgrund av patientens anamnes och aktuella psykiska status innan behandling med Benlysta påbörjas, och fortsätta att övervaka patienten under behandlingen. Läkare måste uppmana patienter (och anhörigvårdare i förekommande fall) att kontakta läkare i händelse av nya eller förvärrade psykiska symtom. För patienter som utvecklar sådana symtom ska det övervägas om behandlingen ska avbrytas.

Svåra kutana biverkningar

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med Benlysta. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på SJS och TEN och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Benlysta omedelbart sättas ut och en alternativ behandling

överbägas. Om patienten utvecklat SJS eller TEN vid användning av Benlysta, får behandling med Benlysta aldrig återinsättas hos denna patient.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid Benlystabehandling mot SLE. Läkare måste vara särskilt observanta på symtom som tyder på PML som patienterna själva kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienterna ska monitoreras för alla dessa nya eller förvärrade symtom eller tecken och om sådana symtom/tecken uppkommer, remitteras till neurolog för övervägande av lämpliga diagnostikmetoder för PML enligt klinisk indikation. Om PML misstänks måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, avbrytas till dess att PML har uteslutits. Om PML bekräftas, måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, sättas ut.

Immunisering

Levande vacciner ska inte ges 30 dagar före eller samtidigt med Benlysta, eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter om sekundär överföring av infektion från personer som erhåller levande vacciner till patienter som får Benlysta.

På grund av verkningsmekanismen kan belimumab störa svaret på immuniseringar. I en liten studie där responsen på ett 23-valent pneumokockvaccin utvärderades var dock den övergripande immunresponsen på de olika serotyperna liknande för SLE-patienter som fått Benlysta jämfört med de som fått standardiserad immunsuppressiv behandling vid tidpunkten för vaccinering. Data är otillräckliga för att dra slutsatser kring respons på andra vacciner.

Begränsade uppgifter tyder på att Benlysta inte signifikant påverkar förmågan att upprätthålla ett skyddande immun svar på immuniseringar givna före administrering av Benlysta. I en delstudie uppvisade en liten grupp patienter som tidigare givits antingen stelkramps-, pneumokock- eller influensavaccination fortfarande skyddande titrar efter behandling med Benlysta.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Immunmodulatoriska läkemedel, inklusive belimumab, kan öka risken för malignitet. Försiktighet tillråds när belimumabterapi övervägs för patienter med malignitet i anamnesen eller när man överväger att fortsätta behandlingen hos patienter som utvecklar malignitet. Patienter med maligna neoplasier inom de senaste 5 åren har inte studerats, med undantag för basal- eller skivepitelcellscancer i huden eller cancer i livmoderhalsen som exciderats fullständigt eller blivit adekvat behandlad.

Innehåll av polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80 (se avsnitt 2), som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Bildandet av vissa CYP450-enzymers hämmas av ökade nivåer av vissa cytokiner vid kronisk inflammation. Det är inte känt om belimumab kan vara en indirekt modulator av sådana cytokiner. En risk för indirekt minskning av CYP-aktivitet med belimumab kan inte uteslutas. Vid initiering eller avbrytande av behandling med belimumab ska monitorering övervägas för patienter som behandlas med CYP-substrat med ett smalt terapeutiskt index, där dosen anpassas individuellt (t.ex. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel under behandling med Benlysta och under minst 4 månader efter den sista behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Benlysta hos gravida kvinnor. Förutom en förväntad farmakologisk effekt, dvs. reduktion av B-celler, tyder djurstudier på apor inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Benlysta ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om Benlysta utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter förtäring. Belimumab har detekterats i mjölk från honapor som tillförts 150 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.

Eftersom maternella antikroppar (IgG) utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas att ett beslut fattas huruvida amningen ska avbrytas eller Benlysta-behandlingen ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av belimumab på human fertilitet. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte formellt utvärderats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos Benlysta. Det rekommenderas att patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Benlysta beaktas när patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga övervägs.

4.9 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Benlysta hos patienter med SLE har utvärderats i tre placebokontrollerade studier med intravenös administrering, en efterföljande regional placebokontrollerad studie med intravenös administrering och en placebokontrollerad studie med subkutan administrering utförda före godkännandet och två placebokontrollerade studier med intravenös administrering utförda efter marknadsintroduktionen. Säkerheten hos patienter med aktiv SLE-nefrit har utvärderats i en placebokontrollerad studie med intravenös administrering.

Uppgifterna som redovisas nedan avspeglar en exponering hos 674 patienter med SLE från de tre kliniska studierna och 470 patienter i den efterföljande placebokontrollerade studien som utfördes före godkännandet vilka fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt under 1 timme dag 0, 14, 28 och sedan var 28:e dag i upp till 52 veckor) och 556 patienter med SLE exponerade för Benlysta subkutant (200 mg en gång i veckan i upp till 52 veckor). Redovisade säkerhetsdata inkluderar data utöver 52 veckor för vissa patienter med SLE. Data avspeglar dessutom exponering hos 224 patienter med

aktiv SLE-nefrit som fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt upp till 104 veckor). Data från rapporter efter marknadsintroduktionen är också inkluderade.

Huvuddelen av patienterna fick också samtidigt en eller flera av följande behandlingar för SLE: kortikosteroider, immunmodulatoriska läkemedel, anti-malariamedel, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel.

Biverkningar rapporterades för 84 % av de patienter som behandlats med Benlysta och för 87 % av de patienter som behandlats med placebo. De oftast rapporterade biverkningarna (≥ 5 % av patienterna med SLE som behandlats med Benlysta som tilläggsbehandling till standardterapi och en frekvens på ≥ 1 % mer än placebo) var nasofaryngit. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7 % för Benlysta-behandlade patienter och 8 % för placebobehandlade patienter.

De oftast rapporterade biverkningarna (> 5 % av patienterna med aktiv SLE-nefrit behandlade med Benlysta plus standardbehandling) var övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion och herpes zoster. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 12,9 % för Benlysta-behandlade patienter och 12,9 % för placebobehandlade patienter.

Svåra kutana biverkningar: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats i samband med behandling med Benlysta (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-organklass och frekvens. De frekvenskategorier som används är:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Angiven frekvens är den högsta som setts med någon av formuleringarna.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer ¹	Mycket vanliga	Bakteriella infektioner t.ex. bronkit, urinvägsinfektioner
	Vanliga	Virusgastroenterit, faryngit, nasofaryngit, virusinfektion i övre luftvägar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Leukopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner ²
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
	Sällsynta	Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Suicidalt beteende, suicidtankar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Migrän
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället ³ urtikaria, utslag
	Mindre vanliga	Angioödem,
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner ² , feber

¹ Se "Beskrivning av valda biverkningar" och avsnitt 4.4 "Infektioner" för mer information.

² "Överkänslighetsreaktioner" omfattar en grupp av termer, bland annat anafylaxi, och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat hypotoni, angioödem, urtikaria eller annat utslag, klåda och dyspné. "Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner" omfattar en grupp av termer och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat bradykardi, myalgi, huvudvärk, utslag, urtikaria, feber, hypotoni, hypertoni, yrsel och artralgi. Eftersom tecken och symtom överlappar varandra, är det inte möjligt att skilja mellan överkänslighetsreaktioner och infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner i alla fall.

³ Gäller endast den subkutana formuleringen.

Beskrivning av valda biverkningar

Nedan redovisade data har poolats från de tre kliniska studierna med intravenös administrering (endast 10 mg/kg kroppsvikt intravenös dos) och den kliniska studien med subkutan administrering som utfördes före godkännandet. "Infektioner" och "Psykiatriska tillstånd" inkluderar data från en studie utförd efter marknadsintroduktionen.

Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighet: Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner observerades vanligtvis på administreringsdagen men akuta överkänslighetsreaktioner kan förekomma flera dagar efter dosering.

Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikanta överkänslighetsreaktioner kan löpa ökad risk.

Incidensen av infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner inom 3 dagar efter intravenös administrering var 12 % i gruppen som fick Benlysta och 10 % i gruppen som fick placebo, varvid 1,2 % respektive 0,3 % krävde att behandlingen avbröts permanent.

Incidensen av systemiska injektionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner inom 3 dagar efter subkutan administrering var 7 % i gruppen som fick Benlysta och 9 % i gruppen som fick placebo. Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner associerade med subkutan administrerat Benlysta som krävde behandlingsavbrott rapporterades hos 0,2 av patienterna som fick Benlysta och hos ingen patient som fick placebo.

Infektioner: I SLE-studier med intravenös och subkutan administrering före godkännandet var den totala incidensen av infektioner 63 % både i de grupper som fick Benlysta och de som fick placebo. Infektioner som förekom hos minst 3 % av Benlysta-patienterna och minst 1 % mer frekvent än hos patienter som fick placebo var virusinfektioner i övre luftvägar, bronkit och bakteriella urinvägsinfektioner. Allvarliga infektioner förekom hos 5 % av patienterna både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo; allvarliga opportunistiska infektioner stod för 0,4 % respektive 0 % av dessa. Infektioner som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 0,7 % av patienterna som fick Benlysta och hos 1,5 % av patienterna som fick placebo. Några infektioner var allvarliga eller dödliga.

Information om infektioner som har setts hos pediatrika patienter med SLE finns i avsnittet Pediatrik population nedan.

I SLE-nefritstudien fick patienterna bakgrundsbehandling av standardtyp (se avsnitt 5.1) och den totala incidensen av infektioner var 82 % hos patienterna som fick Benlysta jämfört med 76 % hos patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 13,8 % av patienterna som fick Benlysta och hos 17,0 % hos patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner förekom hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick placebo.

I en randomised, dubbelblind, 52-veckorsstudie på SLE som utfördes efter marknadsintroduktionen (BEL115467) och som bedömde mortalitet och specifika biverkningar hos vuxna, förekom allvarliga infektioner hos 3,7 % av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst och hos 4,1 % av patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock hos 0,45 % (9/2002) av patienterna som behandlades med Benlysta och hos 0,15 % (3/2001) av patienterna som fick placebo, medan incidensen av mortalitet oavsett orsak var 0,50 % (10/2002) bland de patienter som behandlades med Benlysta och 0,40 % (8/2001) bland patienterna som fick placebo. De flesta dödliga infektionerna observerades under de första 20 behandlingsveckorna med Benlysta.

Psykiatriska tillstånd: I de kliniska SLE-studierna med intravenös administrering som utfördes före godkännandet rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,2 % (8/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,4 % (3/675) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,6 % (4/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,3 % (2/675) av patienterna som fick placebo. Det var två suicid bland patienterna som behandlades med Benlysta (varav en som fick Benlysta 1 mg/kg kroppsvikt).

I en SLE-studie som utfördes efter marknadsintroduktionen rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,0 % (20/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,3 % (6/2001) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,3 % (7/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos < 0,1 % (1/2001) av patienterna som fick placebo. Den totala incidensen av allvarliga suicidtankar eller suicidalt beteende eller självskada utan suicidavsikt var 0,7 % (15/2002) hos patienter som fick Benlysta och 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Inget suicid rapporterades i någon av grupperna.

SLE-studierna med intravenös administrering ovan exkluderade inte patienter med psykiatriska tillstånd i anamnesen.

I den kliniska SLE-studien med subkutan administrering, som exkluderade patienter med anamnes på psykiatriska tillstånd, rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 0,2 % (1/556) av patienterna som fick Benlysta och hos ingen av patienterna som fick placebo. Inga allvarliga depressionsrelaterade händelser eller suicid rapporterades i någon av grupperna.

Leukopeni: Incidensen av leukopeni rapporterades hos patienter med SLE som en biverkan var 3 % i gruppen som fick Benlysta och 2 % i gruppen som fick placebo.

Reaktioner vid injektionsstället: I SLE-studien med subkutana administrering var frekvensen av reaktioner vid injektionsstället 6,1 % (34/556) och 2,5 % (7/280) för patienter som fick Benlysta respektive placebo. Dessa reaktioner vid injektionsstället (varav de vanligaste var smärta, erytem, hematom, klåda och induration) var av mild till måttlig svårighetsgrad. Majoriteten behövde inte avbryta behandlingen.

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter baseras på en studie med subkutan administrering och en studie med intravenös administrering.

I en 52-veckors, öppen studie fick 25 pediatrika patienter (i åldern 10 till 17 år) med SLE Benlysta subkutant med en exponering som var jämförbar med den hos vuxna (200 mg med ett fastställt doseringsintervall baserat på kroppsvikt, i tillägg till bakgrundsbehandling). Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som fick Benlysta subkutant överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för belimumab.

I en 52-veckors placebokontrollerad studie fick 53 patienter (i åldern 6 till 17 år) med SLE Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst på dag 0, 14 och 28 och därefter var 28:e dag i tillägg till bakgrundsbehandling). Inga nya säkerhetssignaler observerades hos den pediatrika populationen från 12 års ålder (n = 43). Säkerhetsdata för barn yngre än 12 år (n = 10) är begränsade.

Infektioner

Åldersgruppen 5 till 11 år: infektioner rapporterades hos 8/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/3 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 1/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och 2/3 patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Åldersgruppen 12 till 17 år: infektioner rapporterades hos 22/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 25/37 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 3/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/37 patienter som fick placebo. I den öppna förlängningsfasen fanns en dödlig infektion hos en patient som fick Benlysta intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av Benlysta. Biverkningar som rapporterats i samband med överdosering har varit i enlighet med de som förväntats för belimumab.

Två doser upp till 20 mg/kg kroppsvikt som administrerades med 21 dagars mellanrum med intravenös infusion har givits till människa utan någon ökning av förekomsten eller svårighetsgraden av biverkningarna jämfört med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg kroppsvikt.

Vid fall av oavsiktlig överdosering ska patienten observeras noga och stödande vård ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG04

Verkningsmekanism

Benlysta är en human IgG1 λ monoklonal antikropp specifik för lösligt humant BLyS-protein (B Lymphocyte Stimulator) (även benämnt BAFF och TNFSF13B). Benlysta blockerar bindningen av lösligt BLyS, en B-cellsöverlevnadsfaktor, till dess receptorer på B-celler. Benlysta binder inte B-celler direkt utan genom att binda BLyS hämmar Benlysta överlevnaden av B-celler, inklusive autoreaktiva B-celler, och minskar differentieringen av B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller.

BLyS-nivåerna är förhöjda hos patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns ett samband mellan BLyS-nivåer i plasma och sjukdomsaktivitet för SLE. Det är inte känt i vilket förhållande BLyS-nivåerna bidrar till patofysiologin hos SLE.

Farmakodynamisk effekt

Median-IgG-nivåerna vid vecka 52 hade sänkts med 11 % hos patienter med SLE som fick Benlysta jämfört med en ökning med 0,7 % hos patienter som fick placebo.

Hos patienter med anti-dsDNA-antikroppar vid baslinjen hade mediannivån av anti-dsDNA-antikroppar minskat med 56 % vid vecka 52 hos patienter som fick Benlysta jämfört med 41 % hos patienter som fick placebo. Hos patienter med anti-dsDNA-antikroppar vid baslinjen hade 18 % av patienterna behandlade med Benlysta övergått till att vara anti-DNA-negativa vecka 52 jämfört med 15 % av patienterna som fick placebo.

Hos patienter med SLE med låga komplementnivåer sågs normalisering av C3 och C4 vid vecka 52 hos 42 % respektive 53 % av patienterna som fick Benlysta och hos 21 % respektive 20 % av patienterna som fick placebo.

Vecka 52 hade Benlysta signifikant minskat antalet cirkulerande totala, transitionella, naiva och SLE-B-celler liksom plasmaceller. Minskningar av naiva och transitionella B-celler, liksom undergruppen av SLE-B-celler, observerades så tidigt som vecka 8. Minnesceller ökade initialt och hade vecka 52 långsamt sjunkit mot baslinjesnivåerna.

Förändringar i B-celler och IgG nivåer under långtidsbehandling med intravenöst Benlysta utvärderades i en icke-kontrollerad förlängningsstudie på SLE. Efter sju och ett halvt års behandling (inklusive den 72-veckors ursprungliga studien) observerades en väsentlig och varaktig minskning av olika undergrupper av B-celler, vilket ledde till en 87 % medianminskning av naiva B-celler, 67 % av minnes-B-celler, 99 % av aktiverade B-celler, samt 92 % medianminskning av plasmaceller efter mer än sju års behandling. Efter ca sju år observerades en medianminskning av IgG-nivåerna med 28 %, och 1,6 % av patienterna upplevde en minskning i IgG-nivåerna till under 400 mg/dl. Under studiens gång låg incidensen av rapporterade biverkningar i allmänhet kvar på samma nivå eller minskade.

Efter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst) eller placebo hos patienter med aktiv SLE-nefrit förekom en ökning av serumnivåerna av IgG i samband med minskad proteinuri. I förhållande till placebo observerades mindre öknings av serumnivån av IgG i Benlysta-gruppen såsom förväntas med tanke på belimumabs kända verkningsmekanism. Vecka 104 var den procentuella medianökningen av IgG från baslinjen 17 % för Benlysta och 37 % för placebo. Minskningar av autoantikroppar, öknings av komplement och minskningar av totalt antal

cirkulerande B-celler och undergrupper av B-celler, som observerades överensstämde med studierna på SLE.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter med SLE (i åldern 6 till 17 år) och en studie med subkutan administrering på patienter med SLE (i åldern 10 till 17 år) överensstämde den farmakodynamiska responsen med den hos vuxna (se avsnitt 4.2).

Immunogenicitet

I studien med subkutan administrering testades serum från över 550 vuxna patienter med SLE utan att några anti-belimumabantikroppar påvisades under eller efter behandling med 200 mg subkutan belimumab. I studien på SLE-nefrit i vilken 224 vuxna patienter fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst påvisades inga anti-belimumabantikroppar.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter 6 till 17 år med SLE (n = 53) och en studie med subkutan administrering på patienter i åldern 10 till 17 år med SLE (n = 25) utvecklade ingen av patienterna antikroppar mot belimumab (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

SLE

Subkutan injektion

Effekten av Benlysta administrerat subkutan utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 52-veckorsstudie i fas III (HGS1006-C1115; BEL112341) på 836 vuxna patienter med en klinisk diagnos på SLE enligt klassificeringskriterierna fastställda av American College of Rheumatology. Lämpliga deltagare hade aktiv SLE, definierad som en SELENA-SLEDAI-poäng ≥ 8 och positivt test för anti-nukleär antikropp (ANA eller anti-dsDNA) (ANA-titer $\geq 1:80$ och/eller positivt anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) vid screening. Patienterna stod på stabila behandlingsregimer för SLE (standardbehandling) bestående av något av följande (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller immunsuppressiva medel. Patienter uteslöts från studien om de hade svår aktiv systemisk SLE i centrala nervsystemet eller svår aktiv SLE-nefrit.

Denna studie utfördes i USA, Sydamerika, Europa och Asien. Patienternas medianålder var 37 år (intervall: 18 till 77 år), och majoriteten (94 %) var kvinnor. Bakgrundsläkemedel inkluderade kortikosteroider (86 %; $> 7,5$ mg/dag prednisonequivivalent 60 %), immunsuppressiva medel (46 %) och antimalariamedel (69 %). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få belimumab 200 mg eller placebo subkutan en gång i veckan i 52 veckor.

Vid baslinjen hade 62,2 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet (SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10), hos 88 % av patienterna var mukokutana, hos 78 % muskuloskeletala, hos 8 % hematologiska, hos 12 % renala och hos 8 % vaskulära organsystem angripna.

Primärt effektmått var ett sammansatt effektmått (SLE Responder Index), för vilket svar definierades som att samtliga följande kriterier var uppfyllda vid vecka 52 jämfört med baslinjen:

- ≥ 4 poängs reduktion av SELENA-SLEDAI-poängen och
- inget nytt BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A organdomänpoäng eller 2 nya BILAG B organdomänpoäng och
- ingen försämring ($< 0,30$ poängs ökning) av PGA-poäng (Physician's Global Assessment)

SLE Responder Index mäter förbättringar av SLE-sjukdomsaktiviteten utan försämring i något organsystem eller av patientens totala tillstånd.

Tabell 1. Svarsfrekvens vecka 52

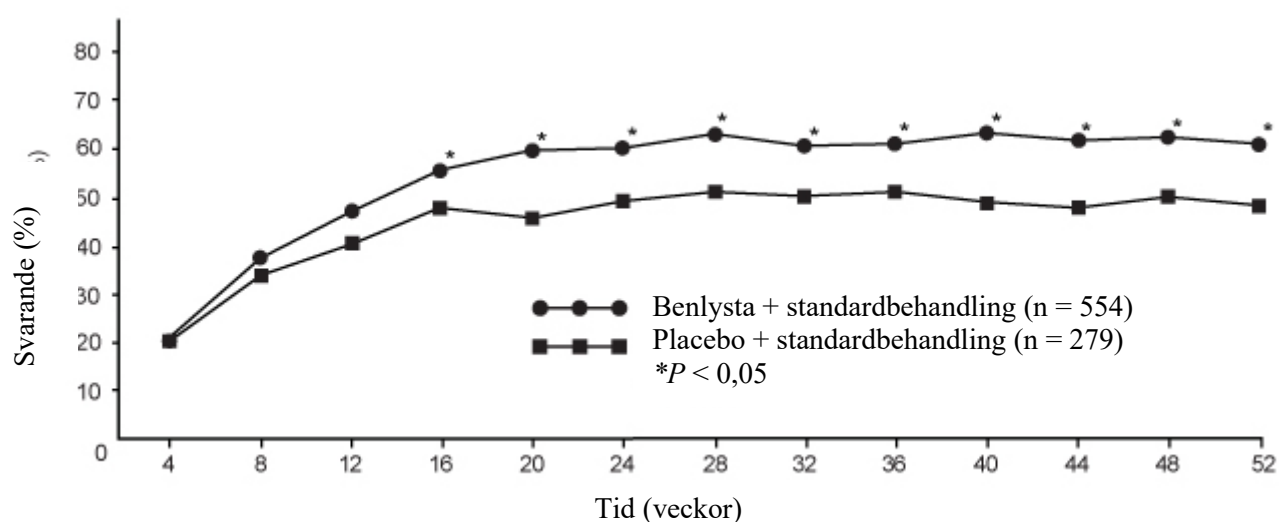
Svar ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg per vecka (n = 554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Observerad skillnad mot placebo		12,98 %
Oddskvot (95 % KI) mot placebo		1,68 (1,25, 2,25)
Komponenter i SLE responder index		
Procentandel patienter med sänkning av SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Procentandel patienter utan försämring enligt BILAG-index	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Procentandel patienter utan försämring enligt PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analyserna exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen för någon av komponenterna (1 för placebo, 2 för Benlysta)

² Alla patienter fick standardbehandling.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var synlig vecka 16 och kvarstod till och med vecka 52 (figur 1).

Figur 1. Andel med SRI-svar per besök



SLE-skov definierades enligt modifierat SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Risken för första skov minskade med 22 % under de första 52 observationsveckorna i gruppen som fick Benlysta jämfört med gruppen som fick placebo (riskkvot = 0,78; p = 0,0061). Mediantiden till det första skovet bland patienter som hade ett skov förlängdes hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (190 dagar mot 141 dagar). Svåra skov observerades hos 10,6 % av patienterna i gruppen som fick

Benlysta jämfört med hos 18,2 % av patienterna i gruppen som fick placebo under de 52 observationsveckorna (observerad behandlingsskillnad = -7,6 %). Risken för svåra skov minskade med 49 % under de 52 observationsveckorna i gruppen som fick Benlysta jämfört med gruppen som fick placebo (riskkvot = 0,51; $p = 0,0004$). Mediantiden till det första svåra skovet bland de patienter som fick ett svårt skov förlängdes hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (171 dagar mot 118 dagar).

Procentandelen patienter som fick mer än 7,5 mg/dag prednison (eller motsvarande) vid baslinjen vars genomsnittliga kortikosteroiddos sänktes med minst 25 % från baslinjen till en dos motsvarande prednison $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med vecka 52 var 18,2 % i gruppen som fick Benlysta och 11,9 % i gruppen som fick placebo ($p = 0,0732$).

Benlysta gav förbättring av trötthet jämfört med placebo mätt med FACIT-Fatigue Scale. Justerad genomsnittlig förändring av poängen vid vecka 52 från baslinjen är signifikant större med Benlysta jämfört med placebo (4,4 mot 2,7, $p = 0,0130$).

Subgruppsanalys av det primära effektmåttet visade att den största nyttan observerades hos patienter med högre sjukdomsaktivitet vid baslinjen, inkluderande patienter med SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10 eller patienter som behövde steroider för att kontrollera sjukdomen eller patienter med låga komplementnivåer.

En ytterligare, tidigare identifierad serologiskt aktiv grupp, patienterna med låg komplementnivå och positivt anti-dsDNA vid baslinjen, visade också ett större relativt svar, se tabell 2 för resultat för detta exempel på en grupp med hög sjukdomsaktivitet.

Tabell 2. Patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen

Subgrupp	Anti-dsDNA-positiv OCH lågt komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg/vecka
SRI-svarsfrekvens vecka 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		17,41
Svåra skov under 52 veckor:	(n = 108)	(n = 248)
Patienter med ett svårt skov (%)	31,5	14,1
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		17,4
Tid till svårt skov [riskkvot (95 % KI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p<0,0001)
Prednisonsänkning med ≥ 25 % från baslinjen till $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 24 till och med 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (%)		9,3
Förbättring av FACIT-fatigue score från baslinjen till vecka 52 (genomsnittlig):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Observerad behandlingsskillnad mot placebo (medianskillnad)		2,1

¹ Analysen av SRI-svarsfrekvens vecka 52 exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen (2 för Benlysta)

² Bland patienter med prednison dos vid baslinjen > 7,5 mg/dag

Effekt och säkerhet för Benlysta i kombination med en cykel med rituximab har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 104-veckors studie i fas III på 292 patienter (BLISS-BELIEVE). Primärt effektmått var andelen patienter med sjukdomskontroll definierat som en SLEDAI-2K-poäng ≤ 2 , uppnådd utan immunsuppressiva och med kortikosteroider vid en dos motsvarande ≤ 5 mg prednison/dag vecka 52. Detta uppnåddes hos 19,4 % (n = 28/144) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med rituximab och hos 16,7 % (n = 12/72) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med placebo (oddskvot 1,27, 95 % KI: 0,60; 2,71, p = 0,5342). En högre frekvens av biverkningar (91,7 % jämfört med 87,5 %), allvarliga biverkningar (22,2 % jämfört med 13,9 %) och allvarliga infektioner (9,0 % jämfört med 2,8 %) observerades hos patienter behandlade med Benlysta i kombination med rituximab jämfört med Benlysta i kombination med placebo.

SLE-nefrit

Subkutan injektion

Effekt och säkerhet för Benlysta 200 mg administrerat subkutant till patienter med aktiv SLE-nefrit bygger på data från administrering av Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst och farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

I SLE-studien med subkutan administrering, som beskrivs ovan, uteslöts patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, men 12 % av patienterna hade njurengagemang vid baslinjen (baserat på SELENA SLEDAI-bedömning). Följande studie på aktiv SLE-nefrit har utförts.

Intravenös infusion

Effekt och säkerhet för Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst över en 1-timmesperiod på dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag utvärderades i en 104-veckors randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (BEL114054) på 448 patienter med aktiv SLE-nefrit. Patienterna hade en klinisk diagnos på SLE, enligt ACR-klassificeringskriterier, biopsiverifierad SLE-nefrit av klass III, IV och/eller V och aktiv njursjukdom, som vid screening krävde standardbehandling.

Standardbehandling inkluderade kortikosteroider, 0 till 3 intravenösa administreringar med metylprednisolon (500 till 1000 mg per administrering), följt av oral prednison 0,5 till 1 mg/kg/dag med en total daglig dos ≤ 60 mg/dag nedtrappat till ≤ 10 mg/dag vid vecka 24, med:

- oral mykofenolatmofetil 1 till 3 g/dag eller oral mykofenolatnatrium 720 till 2160 mg/dag för induktion och underhåll, eller
- cyklofosamid 500 mg intravenöst varannan vecka (totalt 6 infusioner) för induktion följt av oral azatioprin med en måldos på 2 mg/kg/dag för underhåll.

Studien utfördes i Asien, Nordamerika, Sydamerika och Europa. Patienternas medianålder var 31 år (intervall: 18 till 77 år); flertalet (88 %) var kvinnor.

Primärt effektmått var partiell renal respons (Primary Efficacy Renal Response, PERR) vid vecka 104 definierat som ett svar vid vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: U-protein:kreatininkvot (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) och beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² eller ingen sänkning av eGFR på > 20 % från värdet före skov.

De viktigaste sekundära effektmått var:

- Kompletta renal respons (Complete Renal Response, CRR) definierat som ett svar vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) och eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² eller ingen sänkning av eGFR på > 10 % från värdet före skov.
- PERR vecka 52.
- Tid till njurrelaterad händelse eller död (njurrelaterad händelse definierad som första förekomst av terminal njursjukdom, fördubbling av serumkreatinin, renal försämring [definierad som ökad proteinuri och/eller njurfunktionsnedsättning], eller behandling med särskild njurrelaterad terapi).

För effektmått PERR och CRR måste steroidbehandlingen ha sänkts till ≤ 10 mg/dag från vecka 24 för att patienten skulle betraktas som responders. För dessa effektmått betraktades patienter som avbröt behandlingen i förtid, fick förbjudet läkemedel eller avbröt deltagandet i studien i förtid som icke- responders .

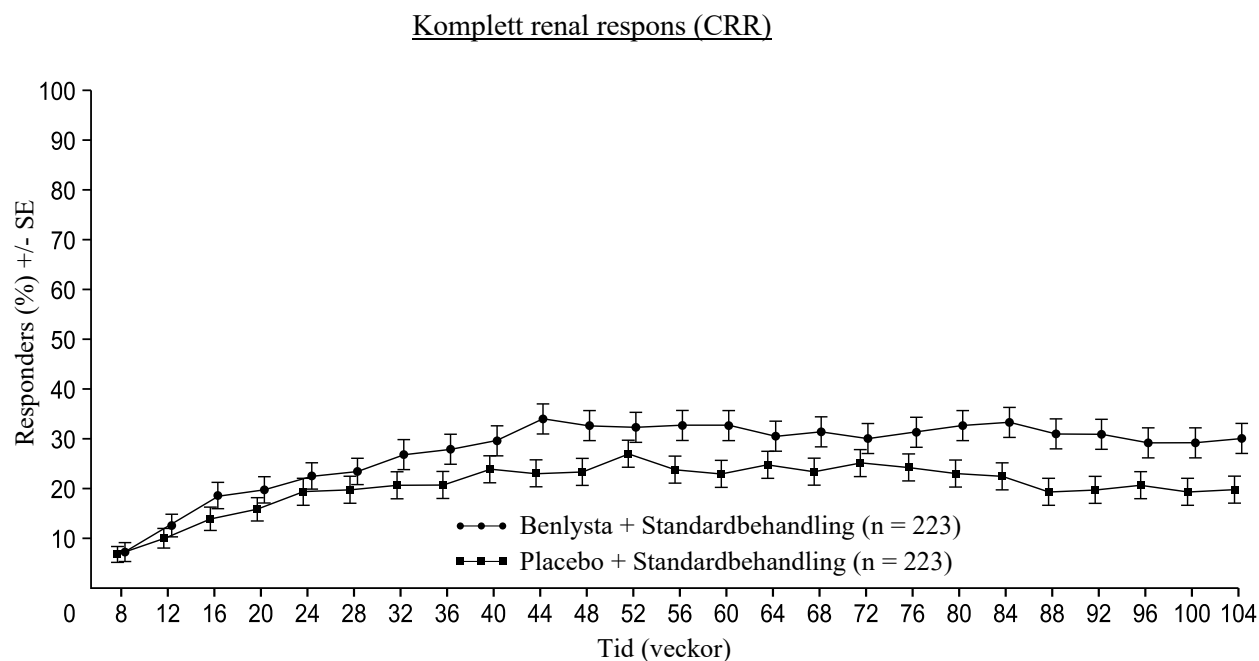
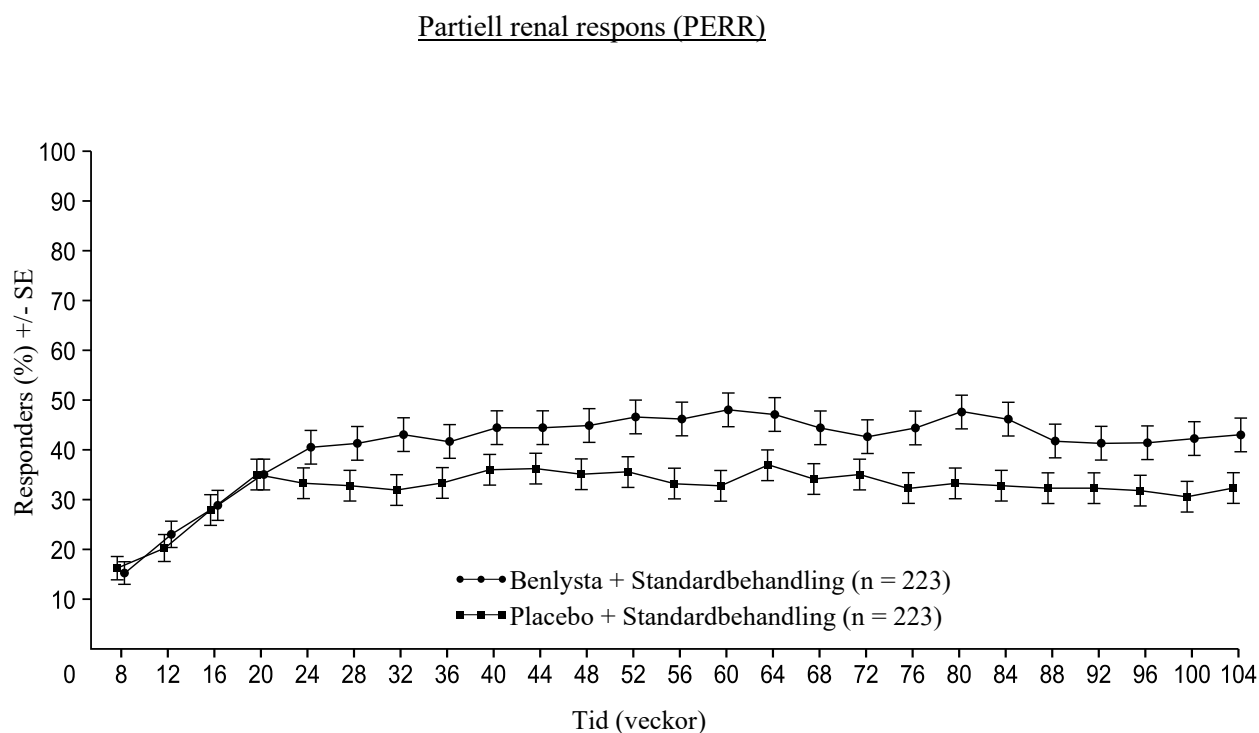
Andelen patienter som uppnådde PERR vecka 104 var signifikant högre i gruppen som fick Benlysta jämfört med placebo. De viktigaste sekundära effektmått visade också signifikant förbättring med Benlysta jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3. Effektnesultat hos vuxna patienter med SLE-nefrit

Effektmått	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Observerad skillnad mot placebo	Odds- /riskkvot mot placebo (95 % KI)	P- värde
PERR vecka 104¹ Responders	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR vecka 104¹ Responders	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR vecka 52¹ Responders	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tid till njurrelaterad händelse eller död¹ Procentandel patienter med händelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid till händelse [riskkvot (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ PERR vecka 104 var den primära effektnalysen; CRR vecka 104, PERR vecka 52 och tid till njurrelaterad händelse eller död var medtagna i den förspecifierade testhierarkin.					
² När dödsfall exkluderades från analysen (1 för Benlysta; 2 för placebo) var procentandelen patienter med en njurrelaterad händelse 15,2 % för Benlysta jämfört med 27,4 % för placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34; 0,78).					
³ Behandlingssvikt: Patienter som tog läkemedel som var förbjudet enligt protokollet.					

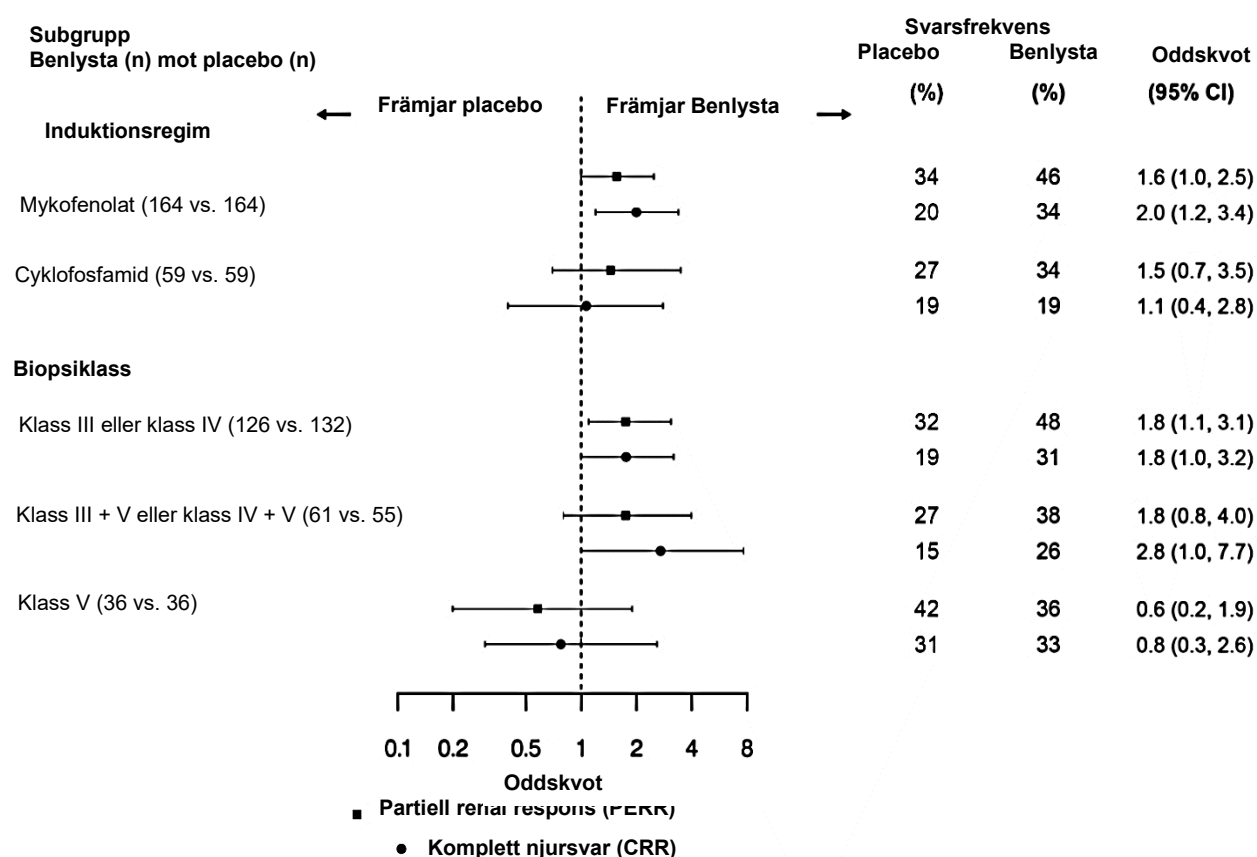
En numeriskt större procentandel patienter som fick Benlysta uppnådde PERR från vecka 24 jämfört med placebo och denna behandlingsskillnad bibehölls till och med vecka 104. Från vecka 12 uppnådde en större procentandel patienter som fick Benlysta CRR jämfört med placebo och den numeriska skillnaden bibehölls till och med vecka 104 (figur 2).

Figur 2. Svarsfrekvensen hos vuxna med SLE-nefrit per besök



I beskrivande subgruppsanalyser undersöktes viktiga effektmått (PERR, CRR) per induktionsregim (mykofenolat eller cyklofosfamid) och biopsiklass (klass III eller IV, klass III + V eller klass IV + V eller klass V) (figur 3).

Figur 3. Oddskvot för PERR och CRR vecka 104 för olika subgrupper



Ålder och etniskt ursprung

Ålder

Det fanns inga observerade skillnader i effekt och säkerhet hos SLE-patienter ≥ 65 år som fick Benlysta intravenöst eller subkutan jämfört med den allmänna populationen i placebokontrollerade studier. Antalet patienter ≥ 65 år (62 patienter för effekt och 219 för säkerhet) är dock inte tillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Svarta patienter

Det fanns för få svarta patienter registrerade i de placebokontrollerade kliniska studierna med subkutan Benlysta för att meningsfulla slutsatser ska kunna dras om effekterna av etniskt ursprung på kliniska resultat.

Säkerhet och effekt av intravenöst administrerad Benlysta har studerats hos svarta patienter.

Tillgängliga data beskrivs i produktresumén för Benlysta 120 mg och 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pediatrik population

SLE

Subkutan injektion

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta har inte utvärderats hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). För Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna stöds säkerhet och effekt för Benlysta administrerat subkutan till pediatrika patienter i åldern 5 till < 18 år med aktiv SLE av en populationsfarmakokinetisk modell och simulering som integrerar data

från en öppen farmakokinetisk studie på 25 pediatrika patienter med aktiv SLE som fick Benlysta subkutant (200908) och en studie på pediatrika patienter med aktiv SLE som fick Benlysta intravenöst (PLUTO) som beskrivs nedan (se avsnitt 5.2).

Intravenös infusion

Säkerhet och effekt för Benlysta utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 52-veckorsstudie (PLUTO) på 93 pediatrika patienter med en klinisk diagnos på SLE i enlighet med ACR-klassifieringskriterier. Patienterna hade aktiv SLE-sjukdom, definierad som en SELENA-SLEDAI-poäng ≥ 6 och positivitet för autoantikroppar vid screening så som beskrivs i studierna på vuxna. Patienterna stod på en stabil SLE-behandlingsregim (standardbehandling) och inklusionskriterierna var liknande de i studierna på vuxna. Patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, svår aktiv CNS-SLE, primär immunbrist, IgA-brist eller vårdkrävande akuta eller kroniska infektioner uteslöts från studien. Studien genomfördes i USA, Sydamerika, Europa och Asien. Patienternas medianålder var 15 år (intervall 6 till 17 år). I åldersgruppen 5-11 år ($n = 13$) låg SELENA-SLEDAI-poängen mellan 4 och 13, och i åldersgruppen 12-17 år ($n = 79$) låg SELENA-SLEDAI-poängen mellan 4 och 20. Flertalet (94,6 %) av patienterna var flickor. Studien hade inte styrka för några statistiska jämförelser och alla data är beskrivande.

Det primära effektmåttet var SLE Responder Index (SRI) vecka 52 i enlighet med beskrivningen av studierna med intravenös administrering till vuxna. Andelen pediatrika patienter som uppnådde ett SRI-svar var större bland de patienter som fick Benlysta än bland dem som fick placebo. Svaret för effektmåttets individuella komponenter överensstämde med SRI-svaret (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrik svarsfrekvens vecka 52

Svar¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenter i SLE Responder Index		
Procent patienter med minskning i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Oddsquot (95 % KI) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Procent patienter utan någon försämring enligt BILAG index (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Procent patienter utan någon försämring enligt PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analyserna exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen för någon av komponenterna (1 för placebo).

Bland de patienter som drabbades av ett svårt skov var medianstudiedagen för det första svåra skovet 150 i Benlysta-gruppen och dag 113 i placebogruppen. Svåra skov observerades hos 17,0 % i Benlysta-gruppen jämfört med hos 35,0 % i placebogruppen under de 52 veckorna med observation (observerad behandlingsskillnad = 18,0 %; riskkvot = 0,36, 95 % KI: 0,15, 0,86). Detta överensstämde med fynden i de kliniska studierna med intravenös administrering till vuxna.

Vid användning av Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria uppvisade en större andel av de pediatrika patienter som fick Benlysta förbättringar än i gruppen som fick placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR-svarsfrekvens vecka 52

	Andel patienter med minst 50 % förbättring av 2 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av resterande komponenter		Andel patienter med minst 30 % förbättring av 3 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av resterande komponenter	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Svar, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observerad skillnad jämfört med placebo		25,38		25,33
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponenterna var procentuell förändring vecka 52 av: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poäng, dygnsproteinuri och poäng för domänen fysisk funktion i Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nedanstående farmakokinetiska parametrar för subkutant Benlysta baseras på beräkning av populationsparametrar för 661 personer varav 554 var SLE-patienter och 107 var friska försökspersoner som fick Benlysta subkutant.

Absorption

Benlysta i den förfyllda sprutan administreras genom subkutan injektion.

Efter subkutan administrering var belimumabs biotillgänglighet cirka 74 %. Steady state-exponering uppnåddes efter cirka 11 veckor med subkutan administrering. Maximala koncentrationer av belimumab i serum (C_{max}) vid steady state var 108 µg/ml.

Distribution

Belimumab distribuerades till vävnader med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på cirka 5 liter.

Metabolism

Belimumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror genom brett distribuerade proteolytiska enzymer. Klassiska metabolismstudier har inte utförts.

Eliminering

Efter subkutan administrering hade belimumab en terminal halveringstid på 18,3 dagar. Systemisk clearance var 204 ml/dag.

Studie på SLE-nefrit

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 224 vuxna patienter med SLE-nefrit som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst (dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag i upp till 104 veckor). Hos patienter med SLE-nefrit var belimumab-clearance, på grund av aktiv njursjukdom, initialt högre än i studier på SLE. Efter 24 veckors behandling och under återstoden av studien var clearance och exponering för belimumab ungefär desamma som observerades hos vuxna patienter med SLE som fick belimumab 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst.

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering förutses genomsnittliga steady state-koncentrationer av subkutant administrerat belimumab 200 mg en gång i veckan hos vuxna med SLE-nefrit vara desamma som hos vuxna med SLE-nefrit som får belimumab 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka.

Särskilda patientpopulationer

Pediatrik population: Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta har inte utvärderats hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). För Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna baseras de farmakokinetiska parametrarna för belimumab administrerat subkutant på en populationsfarmakokinetisk analys av 25 patienter från en farmakokinetisk fas II-studie på pediatrika patienter med SLE som fick belimumab subkutant och fas II-studien på pediatrika patienter med SLE som fick belimumab intravenöst. Efter subkutan administrering av 200 mg belimumab hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år [en gång i veckan (patienter som vägde ≥ 50 kg), var 10:e dag (patienter som vägde 30 till < 50 kg) eller varannan vecka (patienter som vägde 15 till < 30 kg)] beräknades den genomsnittliga belimumabkoncentrationen vid steady-state vara likartad den hos vuxna deltagare med SLE efter subkutan administrering av 200 mg belimumab en gång i veckan, och likartad den hos pediatrika deltagare med SLE efter intravenös administrering av belimumab 10 mg/kg kroppsvikt på dag 0, 14 och 28 och därefter med 4 veckors intervall. Simulerat geometriskt medelvärde vid steady-state för C_{max} , C_{avg} , C_{min} och AUC (beräknade över doseringsintervallet) beräknas vara 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ och 834 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger ≥ 50 kg och som får belimumab en gång i veckan, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ och 1 051 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger 30 till < 50 kg som får belimumab var 10:e dag och 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ och 1 438 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ för pediatrika patienter som väger 15 till < 30 kg som får belimumab en gång varannan vecka.

Äldre: Benlysta har studerats hos ett begränsat antal äldre patienter. Ålder påverkade inte belimumabexponering i den subkutana populationsfarmakokinetiska analysen. Med tanke på det lilla antalet försökspersoner som var ≥ 65 år kan emellertid en effekt av ålder inte slutgiltigt uteslutas.

Nedsatt njurfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för belimumab. Under den kliniska utvecklingen studerades Benlysta hos ett begränsat antal SLE-patienter med lindrigt (kreatininclearance ≥ 60 och < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 30 och < 60 ml/min) eller allvarligt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion: 121 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och 30 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion fick Benlysta subkutant; 770 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och 261 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och 14 patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion fick Benlysta intravenöst.

Ingen kliniskt signifikant minskning av systemisk clearance observerades. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för belimumab. IgG1-molekyler som belimumab kataboliserar genom brett distribuerade proteolytiska enzymer som inte är begränsade till levervävnad, varför det är osannolikt att förändringar av leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvikt/BMI:

Effekterna av kroppsvikt och BMI på belimumabexponeringen efter subkutan administrering hos vuxna ansågs inte vara kliniskt betydelsefull. Vikten hade ingen signifikant påverkan på effekt och säkerhet. Därför rekommenderas ingen dosjustering hosvuxna.

Effekterna av kroppsvikt på belimumabexponeringen efter subkutan administrering hos pediatrika patienter har fastställts med en populationsfarmakokinetisk modell. Hos pediatrika patienter med lägre kroppsvikt är clearance lägre och distributionsvolymen mindre för belimumab, vilket leder till ökad exponering. För att säkerställa att belimumabexponeringen ligger kvar inom acceptabla gränser och är konsekvent i hela viktintervallet för pediatrika patienter ges belimumab med längre intervall till patienter med lägre kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Patienter med SLE som gick över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka till 200 mg subkutant en gång i veckan med ett 1-4 veckors bytesintervall hade belimumabkoncentrationer i serum före dosering vid den första subkutana dosen som låg nära deras slutliga subkutana dalkoncentrationer vid steady state. Baserat på simuleringar med populationsfarmakokinetiska parametrar var de genomsnittliga belimumabkoncentrationerna för 200 mg subkutant varje vecka (hos vuxna patienter och hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde ≥ 50 kg) var 10:e dag (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 30 till < 50 kg) eller varannan vecka (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 15 till < 30 kg) likartade dem för 10 mg/kg kroppsvikt var 4:e vecka.

SLE-nefrit

En till 2 veckor efter att de första 2 intravenösa doserna har givits förutses patienter med SLE-nefrit som går över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst till 200 mg subkutant en gång i veckan ha ungefär samma genomsnittliga serumkoncentrationer av belimumab som patienter som ges 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på studier av allmäntoxicitet och reproduktionstoxicitet.

Intravenös och subkutan administrering till apor resulterade i den förväntade minskningen av antalet perifera B-celler och B-celler i lymfvävnad utan några tillhörande toxikologiska fynd.

Reproduktionsstudier har utförts på dräktiga cynomolgusapor som fick belimumab 150 mg/kg kroppsvikt med intravenös infusion (cirka 9 gånger den förväntade maximala humana kliniska exponeringen) varannan vecka i upp till 21 veckor och behandling med belimumab förknippades inte med direkta eller indirekta skadliga effekter med hänsyn till maternell toxicitet, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet.

Behandlingsrelaterade fynd var begränsade till den förväntade reversibla minskningen av B-celler hos såväl moder som ungar och reversibel minskning av IgM hos apungar. B-cellsantalen återhämtade sig efter belimumabbehandlingens slut vid omkring 1 år post partum hos vuxna apor och vid 3 levnadsmånader hos apungar. IgM-nivåerna hos ungar som exponerats för belimumab *in utero* återhämtade sig vid 6 månaders ålder.

Effekterna på hanars och honors fertilitet hos apor bedömdes i 6-månaders toxikologistudier med upprepade dosering av belimumab med doser på upp till och med 50 mg/kg kroppsvikt. Inga behandlingsrelaterade förändringar noterades i de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos

sexuellt mogna djur. En informell bedömning av menstruationscykler hos honor visade inga belimumabrelaterade förändringar.

Eftersom belimumab är en monoklonal antikropp har inga gentoxicitetsstudier utförts. Inga karcinogenicitetsstudier eller fertilitetsstudier (hanar eller honor) har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80(E 433)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En Benlysta förfylld spruta kan förvaras vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en period på upp till 12 timmar. Den förfyllda sprutan måste skyddas mot ljus och kasseras om den inte har använts inom 12-timmarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i en spruta av typ 1-glas med fast nål (rostfritt stål) och nålskydd.

Tillgänglig i förpackningar med 1 eller 4 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fullständiga anvisningar om subkutan administrering av Benlysta i förfylld spruta finns i slutet av bipacksedeln (se Steg-för-steganvisningar).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/006 1 förfylld spruta

EU/1/11/700/007 4 förfyllda sprutor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg belimumab. Efter beredning innehåller lösningen 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg belimumab. Efter beredning innehåller lösningen 80 mg belimumab per ml.

Belimumab är en human, IgG1 λ monoklonal antikropp som produceras i en mammalieceldlinje (NS0) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 0,6 mg polysorbat 80.

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 2,0 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Benlysta är indicerat som tilläggsbehandling hos patienter i åldern 5 år och äldre med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi (se avsnitt 5.1).

Benlysta i kombination med immunsupprimerande bakgrundsbehandling är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Benlysta ska inledas och övervakas av en kvalificerad läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av SLE. Infusioner med Benlysta måste administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal med utbildning i att ge infusionsterapi.

Administrering av Benlysta kan orsaka allvarliga eller livshotande överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner. Patienter har rapporterat att utveckla symtom på akuta överkänslighetsreaktioner flera timmar efter det att infusionen har administrerats. Återkommande kliniskt signifikanta reaktioner efter initial, lämplig behandling av symtomen har även observerats (se avsnitt 4.4 och 4.8). Därför måste Benlysta administreras i en miljö där det finns tillgängliga resurser för behandling av sådana reaktioner omedelbart. Det rekommenderas att patienter stannar kvar under klinisk övervakning en längre tidsperiod (flera timmar), efter åtminstone de två första infusionerna, där möjligheten till en fördröjd reaktion tas med i beräkningen.

Patienter som behandlas med Benlysta måste uppmärksammas på den potentiella risken för allvarlig eller livshotande överkänslighet och en potentiell fördröjning eller återkommande symtom av denna. Patienten måste förses med bipacksedeln varje gång Benlysta administreras (se avsnitt 4.4).

Dosering

Premedicinering inklusive en antihistamin, med eller utan ett febernedsättande medel, kan administreras före Benlysta-infusionen (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med SLE eller aktiv SLE-nefrit är den rekommenderade dosregimen för Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt på dag 0, 14 och 28 samt med 4-veckors intervall därefter. Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt.

Hos patienter med SLE ska avbrytande av behandlingen med Benlysta övervägas om det inte förekommer någon förbättring av sjukdomen efter 6 månaders behandling.

Hos patienter med aktiv SLE-nefrit ska Benlysta användas i kombination med kortikosteroider och mykofenolat eller cyklofosamid för induktion, eller mykofenolat eller azatioprin för underhåll.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Vid övergång från intravenös administrering till subkutan administrering av Benlysta hos patienter med SLE måste den första subkutana injektionen ges 1 till 4 veckor efter den sista intravenösa dosen (se avsnitt 5.2).

SLE-nefrit

Vid övergång från intravenös administrering till subkutan administrering av Benlysta hos patienter med aktiv SLE-nefrit rekommenderas att den första 200 mg-dos som injiceras subkutant ges 1 till 2 veckor efter den sista intravenösa dosen. Sådan övergång kan ske när som helst efter att patienten har fått de första 2 intravenösa doserna (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Data för patienter ≥ 65 år är begränsade (se avsnitt 5.1). Benlysta ska användas med försiktighet hos äldre. Dosjustering krävs ej (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Belimumab har studerats hos ett begränsat antal SLE-patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgänglig information behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas emellertid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion med hänsyn till bristen på data (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts med Benlysta hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte sannolikt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver någon dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

SLE

Rekommenderad doseringsregim för Benlysta för barn i åldern 5 år och äldre är 10 mg/kg kroppsvikt på dag 0, 14 och 28 och därefter med 4 veckors intervall.

Säkerhet och effekt för intravenös administrerat Benlysta hos barn under 5 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

SLE-nefrit

Säkerhet och effekt för intravenöst administrerat Benlysta hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Benlysta administreras intravenöst genom infusion och måste beredas och spädas före administrering. För anvisningar om beredning, spädning och förvaring av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Benlysta måste infunderas under 1 timmas tid.

Benlysta får inte administreras som en intravenös bolus.

Infusionshastigheten kan sänkas eller avbrytas tillfälligt om patienten utvecklar en infusionsreaktion. Infusionen måste avslutas omedelbart om patienten drabbas av en potentiellt livshotande biverkan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras tydligt.

Benlysta har inte studerats hos följande patientgrupper hos barn och vuxna och rekommenderas inte vid:

- svår aktiv SLE i centrala nervsystemet (se avsnitt 5.1)
- hiv
- tidigare eller pågående hepatit B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-brist (IgA < 10 mg/dl)
- en större organtransplantation eller hematopoietisk stam-/cell-/märgrtransplantation eller njurtransplantation i anamnesen.

Samtidig användning med B-cellsinriktad terapi

Tillgängliga data stöder inte samtidig administrering av rituximab med Benlysta hos patienter med SLE (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iakttas om Benlysta administreras tillsammans med annan B-cellsinriktad terapi.

Infusionsreaktioner och överkänslighet

Administrering av Benlysta kan orsaka överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner som kan vara allvarliga och dödliga. I händelse av en allvarlig reaktion måste administreringen av Benlysta avbrytas och lämplig medicinsk behandling administreras (se avsnitt 4.2). Risken för överkänslighetsreaktioner är störst vid de två första infusionerna; dock måste risken beaktas vid varje administrerad infusion. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikant överkänslighet kan löpa ökad risk.

Premedicinering inklusive en antihistamin, med eller utan ett febernedsättande medel, kan administreras före Benlysta-infusionen. Det finns otillräcklig kunskap för att avgöra huruvida premedicinering kan minska frekvensen eller allvarligheten av infusionsreaktionen.

I kliniska studier drabbades cirka 0,9 % av de vuxna patienterna av allvarliga infusions- och överkänslighetsreaktioner, bland annat anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotoni, angioödem och dyspné. Infusionsreaktioner förekom oftare under de två första infusionerna och tenderade att minska med efterföljande infusioner (se avsnitt 4.8). Patienter har rapporterat utveckla symtom på akut överkänslighet flera timmar efter det att infusionen har administrerats. Återkommande, kliniskt signifikanta reaktioner efter initial, lämplig behandling av symtomen har även observerats (se avsnitt 4.2 och 4.8). Därför måste Benlysta administreras i en miljö där det finns resurser för att behandla sådana reaktioner omedelbart. Det rekommenderas att patienter stannar kvar under klinisk övervakning under en längre tidsperiod (flera timmar) efter åtminstone de två första infusionerna, där möjligheten för en fördröjd reaktion tas med i beräkningen. Patienter måste informeras om att överkänslighetsreaktioner är möjliga från dagen då infusionen ges eller flera dagar efter att infusionen givits, och om eventuella tecken och symtom samt möjligheten för att dessa återkommer. Patienter måste instrueras att söka omedelbar vård om de upplever något av dessa symtom. Patienten måste förses med bipacksedeln varje gång Benlysta administreras (se avsnitt 4.2).

Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner har också setts och inkluderade symtom som utslag, illamående, trötthet, myalgi, huvudvärk och ansiktsödem.

Infektioner

Verkningsmekanismen för belimumab kan öka risken för att utveckla infektioner hos vuxna och barn med SLE, inklusive opportunistiska infektioner, och yngre barn kan ha en ökad risk. I kontrollerade kliniska studier var incidensen av allvarliga infektioner liknande i Benlysta- och placebogrupporna; dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock oftare hos patienter som fick Benlysta jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Pneumokockvaccin bör övervägas innan behandling med Benlysta påbörjas. Behandling med Benlysta får inte påbörjas hos patienter med aktiva allvarliga infektioner (inklusive allvarliga kroniska infektioner). Läkaren ska iakttä försiktighet och göra en

noggrann bedömning av om nyttan förväntas överväga riskerna när användning av Benlysta övervägs till patienter med recidiverande infektion i anamnesen. Läkaren ska råda patienten att kontakta sin vårdgivare vid utveckling av symtom på en infektion. Patienter som utvecklar en infektion under tiden de genomgår behandling med Benlysta måste övervakas noga, och avbrytande av immunsuppressiv behandling inklusive Benlysta till dess infektionen är utläkt ska noga övervägas. Risken med användning av Benlysta till patienter med aktiv eller latent tuberkulos är inte känd.

Depression och suicidalitet

I kontrollerade studier med intravenös och subkutan administrering har psykiatriska tillstånd (depression, suicidtankar och suicidalt beteende inklusive suicid) rapporterats med högre frekvens hos patienter behandlade med Benlysta (se avsnitt 4.8). Läkare ska bedöma risken för depression och suicid mot bakgrund av patientens anamnes och aktuella psykiska status innan behandling med Benlysta påbörjas och fortsätta att övervaka patienten under behandlingen. Läkare måste uppmana patienter (och anhörigvårdare i förekommande fall) att kontakta läkare i händelse av nya eller förvärrade psykiska symtom. För patienter som utvecklar sådana symtom ska det övervägas om behandlingen ska avbrytas.

Svåra kutana biverkningar

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med Benlysta. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på SJS och TEN och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Benlysta omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten utvecklat SJS eller TEN vid användning av Benlysta, får behandling med Benlysta aldrig återinsättas hos denna patient.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid Benlystabehandling mot SLE. Läkare måste vara särskilt observanta på symtom som tyder på PML som patienterna själva kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienterna bör monitoreras för alla dessa nya eller förvärrade symtom eller tecken och om sådana symtom/tecken uppkommer, remitteras till neurolog för övervägande av lämpliga diagnostikmetoder för PML enligt klinisk indikation. Om PML misstänks måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, avbrytas till dess att PML har uteslutits. Om PML bekräftas, måste immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, sättas ut.

Immunisering

Levande vacciner ska inte ges 30 dagar före eller samtidigt med Benlysta, eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter om sekundär överföring av infektion från personer som erhåller levande vacciner till patienter som erhåller Benlysta.

På grund av verkningsmekanismen kan belimumab störa svaret på immuniseringar. I en liten studie där responsen mot ett 23-valent pneumokockvaccin utvärderades var dock den övergripande immunresponsen mot de olika serotyperna liknande för SLE-patienter som fått Benlysta jämfört med de som fått standardiserad immunsuppressiv behandling vid tidpunkten för vaccinering. Det finns otillräckliga uppgifter för att dra slutsatser kring respons på andra vacciner.

Begränsade uppgifter tyder på att Benlysta inte signifikant påverkar förmågan att upprätthålla ett skyddande immunsvär på immuniseringar som erhållits före administrering av Benlysta. I en delstudie uppvisade en liten grupp patienter som tidigare erhållit antingen stelkramps-, pneumokock- eller influensavaccination fortfarande skyddande titrar efter behandling med Benlysta.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Immunmodulatoriska läkemedel, inklusive Benlysta, kan öka risken för malignitet. Försiktighet tillråds när Benlysta-terapi övervägs för patienter med malignitet i anamnesen eller när man överväger att fortsätta behandlingen hos patienter som utvecklar malignitet. Patienter med malign neoplasm inom de senaste 5 åren har inte studerats, med undantag för basal- eller skivepitelcellscancer i huden eller cancer i livmoderhalsen som exciderats fullständigt eller blivit adekvat behandlad.

Innehåll av polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80 (se avsnitt 2), som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Benlysta pulver till koncentrat späds dock med en infusionsvätska, lösning som innehåller natrium, vilket ska beaktas hos patienter som har ordinerats natriumfattig kost (se avsnitt 6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Bildandet av vissa CYP450-enzymers hämmas av ökade nivåer av vissa cytokiner vid kronisk inflammation. Det är inte känt om belimumab kan vara en indirekt modulator av sådana cytokiner. En risk för indirekt minskning av CYP-aktivitet med belimumab kan inte uteslutas. Vid initiering eller avbrytande av behandling med belimumab ska monitorering övervägas för patienter som behandlas med CYP-substrat med ett smalt terapeutiskt index, där dosen anpassas individuellt (t.ex. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel under behandling med Benlysta och under minst 4 månader efter den sista behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Benlysta hos gravida kvinnor. Förutom en förväntad farmakologisk effekt, dvs. reduktion av B-celler, tyder djurstudier på att det inte finns några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Benlysta ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om Benlysta utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter förtäring. Belimumab har detekterats i mjölk från honapor som tillförts 150 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.

Eftersom maternella antikroppar (IgG) utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas att ett beslut fattas huruvida amningen ska avbrytas eller Benlysta-behandlingen ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av belimumab på human fertilitet. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte formellt utvärderats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos belimumab. Det rekommenderas att patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Benlysta beaktas när patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga övervägs.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen hos vuxna

Säkerheten för belimumab hos patienter med SLE har utvärderats i tre placebokontrollerade studier med intravenös administrering, en efterföljande regional placebokontrollerad studie med intravenös administrering och en placebokontrollerad studie med subkutan administrering utförda före godkännandet och två placebokontrollerade studier med intravenös administrering utförda efter marknadsintroduktionen. Säkerheten hos patienter med aktiv SLE-nefrit har utvärderats i en placebokontrollerad studie med intravenös administrering.

Uppgifterna som redovisas i tabellen nedan avspeglar en exponering hos 674 patienter med SLE från de tre kliniska studierna och 470 patienter i den efterföljande placebokontrollerade studien som utfördes före godkännandet vilka fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst under 1 timme på dag 0, 14, 28 och sedan var 28:e dag i upp till 52 veckor) och 556 patienter med SLE som exponerades för Benlysta subkutan (200 mg en gång i veckan i upp till 52 veckor). Säkerhetsdata inkluderar data utöver 52 veckor för vissa patienter med SLE. Data avspeglar dessutom exponering hos 224 patienter med aktiv SLE-nefrit som fått Benlysta intravenöst (10 mg/kg kroppsvikt i upp till 104 veckor). Data från rapporter efter marknadsintroduktion är också inkluderade.

Huvuddelen av patienterna erhöll också samtidigt en eller flera av följande behandlingar för SLE: kortikosteroider, immunmodulatoriska läkemedel, anti-malariamedel, icke-steroidala anti-inflammatoriska läkemedel.

Biverkningar rapporterades för 84 % av de patienter som behandlats med Benlysta och för 87 % av de patienter som behandlats med placebo. De oftast rapporterade biverkningarna (≥ 5 % av patienterna med SLE som behandlats med Benlysta som tilläggsbehandling till standardterapi och en frekvens på ≥ 1 % mer än placebo) var nasofaryngit. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7 % för Benlysta-behandlade patienter och 8 % för placebobehandlade patienter.

De oftast rapporterade biverkningarna (> 5 % av patienterna med aktiv SLE-nefrit behandlade med Benlysta plus standardbehandling) var övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion och herpes zoster. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 12,9 % för Benlysta-behandlade patienter och 12,9 % för placebobehandlade patienter.

Svåra kutana biverkningar: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats i samband med behandling med Benlysta (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-organklass och frekvens. De frekvenskategorier som används är:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Angiven frekvens är den högsta som setts med någon av formuleringarna.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer ¹	Mycket vanliga	Bakteriella infektioner t.ex. bronkit, urinvägsinfektion
	Vanliga	Virusgastroenterit, faryngit, nasofaryngit, virusinfektion i övre luftvägarna
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Leukopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner ²
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
	Sällsynta	Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Suicidalt beteende, suicidtankar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Migrän
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället ³ urtikaria, utslag
	Mindre vanliga	Angioödem
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner ² , feber

¹ Se "Beskrivning av valda biverkningar" och avsnitt 4.4 "Infektioner" för mer information.

² "Överkänslighetsreaktioner" omfattar en grupp av termer, bland annat anafylaxi, och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat hypotoni, angioödem, urtikaria eller annat utslag, klåda och dyspné. "Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner" omfattar en grupp av termer och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat bradykardi, myalgi, huvudvärk, utslag, urtikaria, feber, hypotoni, hypertoni, yrsel och artralgi. Eftersom tecken och symtom överlappar varandra, är det inte möjligt att skilja mellan överkänslighetsreaktioner och infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner i alla fall.

³ Gäller endast den subkutana formuleringen.

Beskrivning av valda biverkningar

Nedan redovisade data har poolats från de tre kliniska studierna med intravenös administrering (endast 10 mg/ml kroppsvikt intravenös dos) och den kliniska studien med subkutan administrering som

utfördes före godkännandet. ”Infektioner” och ”Psykiatriska tillstånd” inkluderar data från en studie utförd efter marknadsintroduktionen.

Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighet: Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner observerades vanligtvis på administreringsdagen men akuta överkänslighetsreaktioner kan förekomma flera dagar efter dosering. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikanta överkänslighetsreaktioner kan löpa ökad risk.

Incidensen av infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner efter intravenös administrering inom 3 dagar efter en infusion var 12 % i gruppen som erhöll Benlysta och 10 % i gruppen som erhöll placebo, varvid 1,2 % respektive 0,3 % krävde att behandlingen avbröts permanent.

Infektioner: Den totala incidensen av infektioner i intravenös och subkutan SLE-studie före godkännandet var 63 % både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo. Infektioner som förekom hos minst 3 % av Benlysta-patienterna och minst 1 % mer frekvent än hos patienter som fick placebo var virusinfektion i övre luftvägarna, bronkit och bakteriella urinvägsinfektioner. Allvarliga infektioner förekom hos 5 % av patienterna både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo; allvarliga opportunistiska infektioner stod för 0,4 % respektive 0 % av dessa. Infektioner som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 0,7 % av patienterna som fick Benlysta och hos 1,5 % av patienterna som fick placebo. Några infektioner var allvarliga eller dödliga.

För information om infektioner observerade hos pediatrika patienter med SLE se avsnittet om Pediatrik population nedan.

I SLE-nefritstudien fick patienterna bakgrundsbehandling av standardtyp (se avsnitt 5.1) och den totala incidensen av infektioner var 82 % hos patienterna som fick Benlysta jämfört med 76 % hos patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 13,8 % av patienterna som fick Benlysta och hos 17,0 % hos patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner förekom hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,9 % (2/224) av patienterna som fick placebo.

I en randomised, dubbelblind, 52-veckorsstudie på SLE som utfördes efter marknadsintroduktionen (BEL115467) och som bedömde mortalitet och specifika biverkningar hos vuxna, förekom allvarliga infektioner hos 3,7 % av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst och hos 4,1 % av patienterna som fick placebo. Dödliga infektioner (t.ex. pneumoni och sepsis) förekom dock hos 0,45 % (9/2002) av patienterna som behandlades med Benlysta och hos 0,15 % (3/2001) av patienterna som fick placebo, medan incidensen av mortalitet oavsett orsak var 0,50 % (10/2002) bland de patienter som behandlades med Benlysta och 0,40 % (8/2001) bland patienterna som fick placebo. De flesta dödliga infektionerna observerades under de första 20 behandlingsveckorna med Benlysta.

Psykiatriska tillstånd: I de kliniska SLE-studierna med intravenös administrering som utfördes före godkännandet rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,2 % (8/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,4 % (3/675) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,6 % (4/674) av patienterna som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt och hos 0,3 % (2/675) av patienterna som fick placebo. Det var två suicid bland patienterna som behandlades med Benlysta (varav en som fick Benlysta 1 mg/kg kroppsvikt).

I en SLE-studie som utfördes efter marknadsintroduktionen rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 1,0 % (20/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos 0,3 % (6/2001) av patienterna som fick placebo. Allvarlig depression rapporterades hos 0,3 % (7/2002) av patienterna som fick Benlysta och hos < 0,1 % (1/2001) av patienterna som fick placebo. Den totala incidensen av allvarliga suicidtankar eller suicidalt beteende eller självskada utan suicidavsikt var 0,7 % (15/2002) hos patienter som fick Benlysta och 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Inget suicid rapporterades i någon av grupperna.

SLE-studierna med intravenös administrering ovan exkluderade inte patienter med psykiatriska tillstånd i anamnesen.

I den kliniska SLE-studien med subkutan administrering, som exkluderade patienter med anamnes på psykiatriska tillstånd, rapporterades allvarliga psykiska händelser hos 0,2 % (1/556) av patienterna som fick Benlysta och hos ingen av patienterna som fick placebo. Inga allvarliga depressionsrelaterade händelser eller suicid rapporterades i någon av grupperna.

Leukopeni: Incidensen av leukopeni rapporterades hos patienter med SLE som en biverkan var 3 % i gruppen som fick Benlysta och 2 % i gruppen som fick placebo.

Magtarmkanalen: Överviktiga patienter [Body Mass Index (BMI) >30 kg/m²] med SLE som behandlades med intravenöst administrerat Benlysta rapporterades högre förekomst av illamående, kräkningar och diarré i förhållande till placebo och jämfört med normalviktiga patienter (BMI ≥ 18,5 till ≤ 30 kg/m²). Ingen av dessa gastrointestinala händelser hos överviktiga patienter var allvarliga.

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter baseras på en studie med subkutan administrering och en studie med intravenös administrering.

I en 52-veckors, öppen studie, i vilken 25 pediatrika patienter (i åldern 10 till 17 år) med SLE fick Benlysta subkutant vid en exponering jämförbar med den hos vuxna (200 mg med ett fastställt doseringsintervall baserat på kroppsvikt, i tillägg till bakgrundsmedicinering), överensstämde säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som fick Benlysta subkutant med den kända säkerhetsprofilen för belimumab.

I en 52-veckors placebokontrollerad studie fick 53 patienter (i åldern 6 till 17 år) med SLE Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst på dag 0, 14 och 28 och därefter var 28:e dag i tillägg till bakgrundsbehandling). Inga nya säkerhetssignaler observerades hos den pediatrika populationen från 12 års ålder (n = 43). Säkerhetsdata för barn yngre än 12 år (n = 10) är begränsade.

Infektioner

Åldersgruppen 5 till 11 år: infektioner rapporterades hos 8/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/3 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 1/10 patienter som fick Benlysta intravenöst och 2/3 patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Åldersgruppen 12 till 17 år: infektioner rapporterades hos 22/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 25/37 patienter som fick placebo. Allvarliga infektioner rapporterades hos 3/43 patienter som fick Benlysta intravenöst och hos 3/37 patienter som fick placebo. I den öppna förlängningsfasen fanns en dödlig infektion hos en patient som fick Benlysta intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av Benlysta. Biverkningar som rapporterats i samband med överdosering har varit i enlighet med de som förväntats för belimumab.

Två doser upp till 20 mg/kg kroppsvikt som administrerades med 21 dagars mellanrum med intravenös infusion har givits till människa utan någon ökning av förekomsten eller svårighetsgraden av biverkningarna jämfört med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg kroppsvikt.

Vid fall av oavsiktlig överdosering ska patienten observeras noga och stödjande vård ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG04

Verkningsmekanism

Belimumab är en human IgG1 λ monoklonal antikropp specifik för lösligt humant BLyS-protein (B Lymphocyte Stimulator) (även benämnt BAFF och TNFSF13B). Belimumab blockerar bindningen av lösligt BLyS, en B-cellsöverlevnadsfaktor, till dess receptorer på B-celler. Belimumab binder inte B-celler direkt utan genom att binda BLyS hämmar belimumab överlevnaden av B-celler, inklusive autoreaktiva B-celler, och minskar differentieringen av B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller.

BLyS-nivåerna är förhöjda hos patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns ett samband mellan BLyS-nivåer i plasma och sjukdomsaktivitet för SLE. Det är inte känt i vilket förhållande BLyS-nivåerna bidrar till patofysiologin hos SLE.

Farmakodynamisk effekt

Förändringar av biomarkörer sågs i kliniska prövningar med intravenöst administrerat Benlysta. Hos vuxna patienter med SLE med hypergammaglobulinemi iakttogs normalisering av IgG-nivåerna vid vecka 52 hos 49 % och 20 % av patienterna som erhöll Benlysta respektive placebo.

Hos patienter med SLE med anti-dsDNA-antikroppar övergick 16 % av patienterna som behandlades med Benlysta till att vara anti-dsDNA-negativa jämfört med 7 % av patienterna som erhöll placebo vid vecka 52.

Hos patienter med SLE med låga komplementnivåer sågs normalisering av C3 och C4 vid vecka 52 hos 38 % respektive 44 % av patienterna som erhöll Benlysta och hos 17 % respektive 18 % av patienterna som erhöll placebo.

Av antifosfolipidantikropparna, mättes endast antikardiolipinantikroppar. För antikardiolipin IgA-antikroppar iakttogs en 37 %-ig minskning vecka 52 ($p = 0,0003$), för antikardiolipin IgG-antikroppar sågs en 26 %-ig minskning vecka 52 ($p = 0,0324$) och för antikardiolipin IgM sågs en 25 %-ig minskning ($p = \text{NS}, 0,46$).

Förändringar i B-celler (inklusive undergrupperna: naiva, minnes- och aktiverade B-celler samt plasmaceller) och av IgG nivåer som sker hos patienter med SLE under pågående behandling med intravenös belimumab, följdes i en långsiktig *icke-kontrollerad* förlängningsstudie. Efter sju och ett halvt års behandling (inklusive 72-veckors ursprunglig studie) observerades en väsentlig och varaktig minskning av olika undergrupper av B-celler, vilket ledde till en 87 % medianminskning av naiva B-celler, 67 % av minnes-B-celler, 99 % av aktiverade B-celler, samt 92 % medianminskning av plasmaceller efter mer än sju års behandling. Efter ca sju år observerades en 28 % medianminskning av IgG-nivåerna, varav 1,6 % av patienterna upplevde en minskning i IgG-nivåerna till under 400 mg/dl. Biverkningsrapporteringen förblev under studiens gång i allmänhet stabil, eller minskad.

Efter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvikt intravenöst) eller placebo hos patienter med aktiv SLE-nefrit förekom en ökning av serumnivåerna av IgG i samband med minskad proteinuri. I förhållande till placebo observerades mindre öknings av serumnivån av IgG i Benlysta-gruppen såsom förväntas med tanke på belimumabs kända verkningsmekanism. Vecka 104 var den procentuella medianökningen av IgG från baslinjen 17 % för Benlysta och 37 % för placebo. Observerande minskningar av autoantikroppar, öknings av komplement och minskningar av totalt antal cirkulerande B-celler och undergrupper av B-celler överensstämde med studierna på SLE.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter med SLE (6 till 17 år) överensstämde den farmakodynamiska responsen med den hos vuxna.

Immunogenicitet

Analysens sensitivitet för neutraliserande antikroppar och icke-specifik antitidrogantikropp (ADA) begränsas av förekomsten av aktivt läkemedel i de insamlade proverna. Den verkliga förekomsten av neutraliserande antikroppar och icke-specifik antitidrogantikropp i studiepopulationen är därför inte känd.

I de två SLE-studierna i fas III på vuxna testade 4 av de 563 (0,7 %) patienter i gruppen som fick 10 mg/kg kroppsvikt och 27 av 559 (4,8 %) patienter i gruppen som fick 1 mg/kg kroppsvikt positiva för persistent förekomst av antikroppar mot belimumab.

Bland försökspersoner med upprepat positivt test i SLE-studierna i fas III upplevde 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) och 1/4 (25 %) försökspersoner i placebogruppen, i gruppen som fick 1 mg/kg kroppsvikt respektive i gruppen som fick 10 mg/kg kroppsvikt infusionsreaktioner en doseringsdag. Ingen av dessa infusionsreaktioner var allvarlig utan alla var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Ett fåtal patienter med ADA rapporterade allvarliga/svåra biverkningar. Frekvenserna för infusionsreaktioner bland försökspersoner med upprepat positivt test var jämförbara med frekvenserna för ADA-negativa patienter med 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) och 83/559 (15 %) i placebogruppen, gruppen som fick 1 mg/kg kroppsvikt respektive gruppen som fick 10 mg/kg kroppsvikt.

I studien på SLE-nefrit i vilken 224 vuxna patienter fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst påvisades inga anti-belimumabantikroppar.

I en studie med intravenös administrering på pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med SLE (n = 53) utvecklade ingen av patienterna antikroppar mot belimumab.

Klinisk effekt och säkerhet

SLE

Intravenös infusion hos vuxna

Effekten av intravenöst administrerat Benlysta utvärderades i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av 1 684 patienter med en klinisk diagnos på SLE enligt klassificeringskriterierna från American College of Rheumatology (ACR). Patienterna hade aktiv SLE-sjukdom definierad som en SELENA-SLEDAI-poäng (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) på ≥ 6 och positiva testresultat för anti-nukleär antikropp (ANA) (ANA-titer $\geq 1:80$ och/eller ett positivt anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) vid screening. Patienterna stod på en stabil SLE-behandlingsregim bestående av (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller andra immunosuppressiva medel. De två studierna hade samma design, förutom att BLISS-76 var en 76-veckorsstudie och BLISS-52 var en 52-veckorsstudie. I båda studierna utvärderades det primära effektmåttet vid 52 veckor.

Patienter som hade svår aktiv SLE nefrit och patienter som hade svår aktiv SLE i centrala nervsystemet (CNS) exkluderades.

BLISS-76 genomfördes främst i Nordamerika och Västeuropa. Bakgrundsläkemedel omfattade kortikosteroider (76 %; $> 7,5$ mg/dag 46 %), immunosuppressiva medel (56 %) och antimalariamedel (63 %).

BLISS-52 genomfördes i Sydamerika, Östeuropa, Asien och Australien. Bakgrundsläkemedel omfattade kortikosteroider (96 %; $> 7,5$ mg/dag 69 %), immunosuppressiva medel (42 %) och antimalariamedel (67 %).

Vid baslinjen hade 52 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet (SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10), hos 59 % av patienterna var mukokutana, 60 % muskuloskeletala, 16 % hematologiska, 11 % renala och 9 % vaskulära organområden angripna (BILAG A eller B vid baslinjen).

Primärt effektmått var ett sammansatt effektmått (SLE Responder Index), för vilket svar definierades som att samtliga följande kriterier var uppfyllda vid vecka 52 jämfört med baslinjen:

- ≥ 4 poängs reduktion av SELENA-SLEDAI-poängen och
- inget nytt BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A organdomänpoäng eller 2 nya BILAG B organdomänpoäng och
- ingen försämring ($< 0,30$ poängs ökning) av PGA-poäng (Physician's Global Assessment)

SLE Responder Index mäter förbättringar av SLE-sjukdomsaktiviteten utan försämring i något organsystem eller av patientens totala tillstånd.

Tabell 1. Svarsfrekvens vid vecka 52

Svar	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 och BLISS-52 poolade	
	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)
Observerad skillnad jfrt med placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Oddsquot (95 % KI) jfrt med placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Komponenter i SLE responder index						
Procent patienter med minskning i SELENA SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Procent patienter utan någon försämring enligt BILAG-index	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Procent patienter utan någon försämring enligt PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Alla patienter fick standardterapi

I en poolad analys av de två studierna var procentandelen patienter som erhöll $> 7,5$ mg/dag prednison (eller motsvarande) vid baslinjen, och vars genomsnittliga kortikosteroiddos var minskad med minst

25 % till en dos motsvarande prednison $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med 52, 17,9 % i gruppen som erhöll Benlysta och 12,3 % i gruppen som erhöll placebo ($p = n=,0451$).

Skov i SLE definierades enligt det modifierade SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Mediantiden till det första skovet var fördröjd i den poolade gruppen som erhöll Benlysta jämfört med gruppen som erhöll placebo (110 jfrt med 84 dagar, hazardkvot = 0,84, $p = 0,012$). Svåra skov observerades hos 15,6 % i gruppen som erhöll Benlysta jämfört med 23,7 % i gruppen som erhöll placebo under de 52 observationsveckorna (observerad behandlingsskillnad = -8,1 %, hazardkvot = 0,64, $p = 0,0011$).

Benlysta visade en förbättring av trötthet jämfört med placebo mätt med FACIT-trötthetsskalan i den poolade analysen. Den genomsnittliga poängförändringen vid vecka 52 från baslinjen är signifikant större med Benlysta jämfört med placebo (4,70 jfrt med 2,46, $p = 0,0006$).

Univariat- och multivariatanalys av det primära effektmåttet i förspecificerade undergrupper visade att den största fördelen iaktogs hos patienter med högre sjukdomsaktivitet, inklusive patienter med SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10 eller patienter som behövde steroider för att kontrollera sjukdomen eller patienter med låga komplementnivåer.

Post hoc-analys har identifierat undergrupper med högt svar, t.ex. patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen, se tabell 2 för resultatet för detta exempel på en grupp med hög sjukdomsaktivitet. Av dessa patienter hade 64,5 % SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10 vid baslinjen.

Tabell 2. Patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen

Undergrupp	Positivt anti-dsDNA OCH lågt komplement	
BLISS-76 och BLISS-52 polade data	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
SRI-svarsfrekvens vid vecka 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (%)		19,8
SRI-svarsfrekvens (exklusive komplement- och anti-dsDNA-ändringar) vid vecka 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (%)		17,3
Svåra skov under 52 veckor		
Patienter som upplevde ett svårt skov (%)	29,6	19,0
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (%)		10,6
Tid till svårt skov [hazardkvot (95 % KI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
Prednisonminskning med ≥ 25 % från baslinjen till $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med 52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (%)		6,3
Förbättring av FACIT-trötthetspoäng från baslinjen vid vecka 52 (genomsnitt)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (genomsnittlig skillnad)		2,21
Endast studien BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI-svarsfrekvens vid vecka 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (%)		12,1

¹ Bland patienter med prednison dos > 7,5 mg/dag vid baslinjen

Effekt och säkerhet för Benlysta i kombination med en cykel med rituximab har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 104-veckors studie i fas III på 292 patienter (BLISS-BELIEVE). Primärt effektmått var andelen patienter med sjukdomskontroll definierat som en SLEDAI-2K-poäng ≤ 2 , uppnådd utan immunsuppressiva och med kortikosteroider vid en dos motsvarande ≤ 5 mg prednison/dag vecka 52. Detta uppnåddes hos 19,4 % (n = 28/144) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med rituximab och hos 16,7 % (n = 12/72) av patienterna behandlade med Benlysta i kombination med placebo (oddskvot 1,27, 95 % KI: 0,60; 2,71, p = 0,5342). En högre frekvens av biverkningar (91,7 % jämfört med 87,5 %), allvarliga biverkningar (22,2 % jämfört med 13,9 %) och allvarliga infektioner (9,0 % jämfört med 2,8 %) observerades hos patienter behandlade med Benlysta i kombination med rituximab jämfört med Benlysta i kombination med placebo.

SLE-nefrit

I SLE-studien med intravenös administrering, som beskrivs ovan, uteslöts patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, men 11 % av patienterna hade njurengagemang vid baslinjen (baserat på BILAG A eller B-bedömning). Följande studie på aktiv SLE-nefrit har utförts.

Effekt och säkerhet för Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst över en 1-timmesperiod på dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag utvärderades i en 104-veckors randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (BEL114054) på 448 patienter med aktiv SLE-nefrit. Patienterna hade en klinisk diagnos på SLE, enligt ACR-klassificeringskriterier, biopsiverifierad SLE-nefrit av klass III, IV och/eller V, och aktiv njursjukdom vid screening som krävde standardbehandling. Standardbehandling inkluderade kortikosteroider, 0 till 3 intravenösa administreringar med metylprednisolon (500 till 1000 mg per administrering), följt av oral prednison 0,5 till 1 mg/kg/dag med en total daglig dos $\leq$ 60 mg/dag och nedtrappat till $\leq$ 10 mg/dag vid vecka 24, med:

- mykofenolatmofetil 1 till 3 g/dag oralt eller mykofenolatnatrium 720 till 2160 mg/dag oralt för induktion och underhåll, eller
- cyklofosamid 500 mg intravenöst varannan vecka (totalt 6 infusioner) för induktion följt av oral azatioprin med en måldos på 2 mg/kg/dag för underhåll.

Studien utfördes i Asien, Nordamerika, Sydamerika och Europa. Patienternas medianålder var 31 år (intervall: 18 till 77 år); flertalet (88 %) var kvinnor.

Primärt effektmått var partiell renal respons (Primary Efficacy Renal Response, PERR) vecka 104 definierat som ett svar vid vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: U-protein:kreatininkvot (uPCR) $\leq$ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) och beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² eller ingen sänkning av eGFR på > 20 % från värdet före skov.

De viktigaste sekundära effektmått var:

- Kompletta renal respons (Complete Renal Response, CRR) definierat som ett svar vecka 100 bekräftat med en upprepade mätning vecka 104 av följande parametrar: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) och eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² eller ingen sänkning av eGFR på > 10 % från värdet före skov.
- PERR vecka 52.
- Tid till njurrelaterad händelse eller död (njurrelaterad händelse definierad som första förekomst av terminal njursjukdom, fördubbling av serumkreatinin, renal försämring [definierad som ökad proteinuri och/eller njurfunktionsnedsättning], eller behandling med särskild njurrelaterad terapi).

För effektmått PERR och CRR måste steroidbehandlingen ha sänkts till ≤ 10 mg/dag från vecka 24 för att patienten skulle betraktas som responders. För dessa effektmått betraktades patienter som avbröt behandlingen i förtid, fick förbjudet läkemedel eller avbröt deltagandet i studien i förtid som icke-responders.

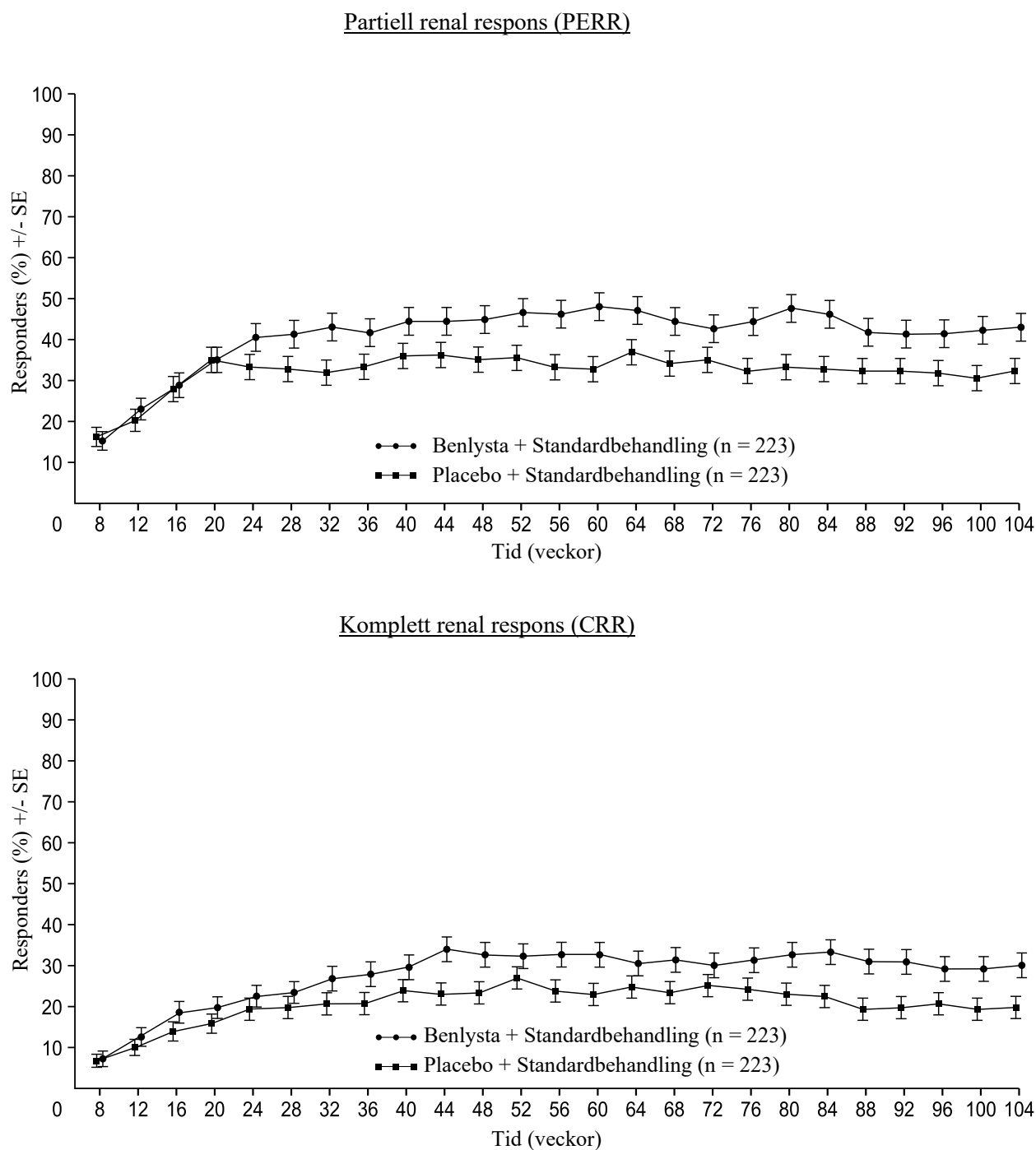
Andelen patienter som uppnådde PERR vecka 104 var signifikant högre i gruppen som fick Benlysta jämfört med placebo. De viktigaste sekundära effektmått visade också signifikant förbättring med Benlysta jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3. Effektnresultat hos vuxna patienter med SLE-nefrit

	Placebo	Benlysta 10 mg/kg	Observerad skillnad mot placebo	Odds- /riskkvot mot placebo (95 % KI)	P- värde
Effektmått	(n = 223)	(n =223)			
PERR vecka 104¹ Responders	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR vecka 104¹ Responders	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-komponenter					
U-protein:kreatininkvot < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² eller ingen sänkning av eGFR från värdet före skov på > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ej behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR vecka 52¹ Responders	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tid till njurrelaterad händelse eller död¹ Procentandel patienter med händelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid till händelse [riskkvot (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ PERR vecka 104 var den primära effektnanalysen; CRR vecka 104, PERR vecka 52 och tid till njurrelaterad händelse eller död var medtagna i den förspecificerade testhierarkin.					
² När dödsfall exkluderades från analysen (1 för Benlysta; 2 för placebo) var procentandelen patienter med en njurrelaterad händelse 15,2 % för Benlysta jämfört med 27,4 % för placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34; 0,78).					
³ Behandlingssvikt: Patienter som tog läkemedel som var förbjudet enligt protokollet.					

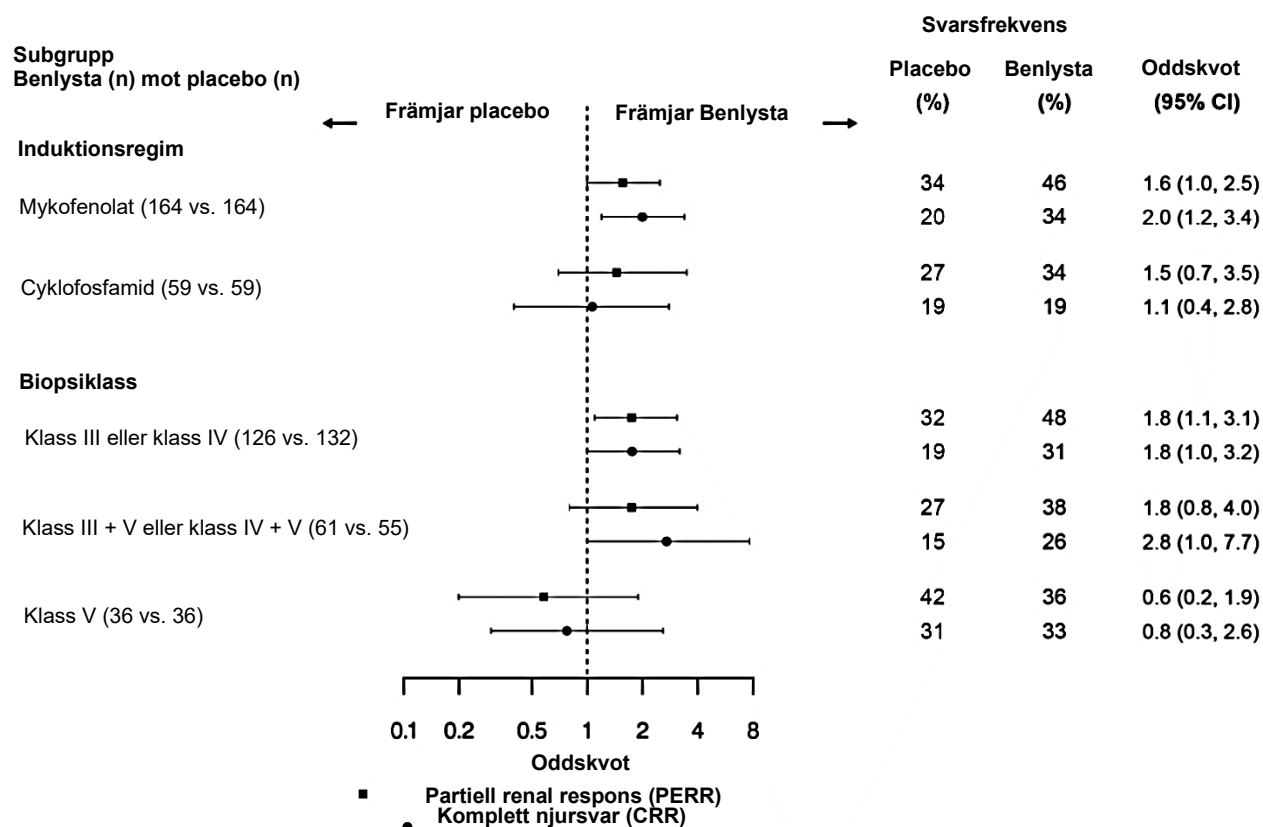
En numeriskt större procentandel patienter som fick Benlysta uppnådde PERR från vecka 24 jämfört med placebo och denna behandlingsskillnad bibehölls till och med vecka 104. Från vecka 12 uppnådde en större procentandel patienter som fick Benlysta CRR jämfört med placebo och den numeriska skillnaden bibehölls till och med vecka 104 (figur 1).

Figur 1. Svarsfrekvensen hos vuxna med SLE-nefrit per besök



I beskrivande subgruppsanalyser undersöktes viktiga effektmått (PERR, CRR och tid till njurrelaterad händelse eller död) per induktionsregim (mykofenolat eller cyklofosfamid) och biopsiklass (klass III eller IV, klass III + V eller klass IV + V eller klass V) (figur 2).

Figur 2. Oddskvot för PERR och CRR vecka 104 för olika subgrupper



Ålder och etniskt ursprung

Ålder

Det fanns inga observerade skillnader i effekt och säkerhet hos SLE-patienter ≥ 65 år som fick Benlysta intravenöst eller subkutant jämfört med den allmänna populationen i placebokontrollerade studier. Antalet patienter ≥ 65 år (62 patienter för effekt och 219 för säkerhet) är dock inte tillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Svarta patienter

Benlysta administrerades intravenöst till svarta patienter med SLE i en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebo-kontrollerad, 52 veckors fas III/IV-studie (EMBRACE). Effekt utvärderades hos 448 patienter. Andelen svarta patienter som uppnådde ett SRI-S2K värde var högre hos patienter som fick Benlysta men skillnaden var inte statistisk signifikant jämfört med placebo. Men, i överensstämmelse med resultat från andra studier, av svarta patienter med hög sjukdomsaktivitet (låg komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinje, $n = 141$) var SRI-S2K värdet 45,1 % för Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt jämfört med 24,0 % hos placebo (oddskvot 3,00; 95 % KI: 1,35, 6,68).

Pediatrik population

SLE

Säkerhet och effekt för Benlysta utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 52-veckorsstudie (PLUTO) på 93 pediatrika patienter med en klinisk diagnos på SLE enligt ACR:s klassificeringskriterier. Patienterna hade aktiv SLE, definierad som en SELNA-SLEDAI-poäng ≥ 6 och med positivitet för autoantikroppar vid screening i enlighet med beskrivningen av studierna på vuxna. Patienterna stod på en stabil behandlingsregim för SLE (standardvård), och inklusions- och

exklusionskriterierna var desamma som i studierna på vuxna. Patienter som hade svår aktiv SLE-nefrit, svår aktiv SLE i CNS, primär immunbrist, IgA-brist eller akuta eller kroniska infektioner som krävde hantering utesluts från studien. Denna studie utfördes i USA, Sydamerika, Europa och Asien. Patienternas medianålder var 15 år (intervall 6 till 17 år). I åldersgruppen 5 till 11 år (n = 13) varierar SELENA-SLEDAI-poäng från 4 till 13, och i åldersgruppen 12 till 17 år (n = 79) SELENA-SLEDAI-poäng sträcker sig från 4 till 20. Flertalet (94,6 %) patienter var flickor. Studien hade inte styrka för statistiska jämförelser och alla data är beskrivande.

Det primära effektmåttet var SLE Responder Index (SRI) vecka 52 i enlighet med beskrivningen av studierna med intravenös administrering till vuxna. Andelen pediatrika patienter som uppnådde ett SRI-svar var större bland de patienter som fick Benlysta än bland de som fick placebo. Svaret för de effektmåttets individuella komponenter överensstämde med SRI-svaret (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrik svarsfrekvens vecka 52

Svar ¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Oddskvot (95 % KI) jämfört med placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenter i SLE Responder Index		
Procent patienter med minskning i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Oddskvot (95 % KI) jämfört med placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Procent patienter utan någon försämring enligt BILAG-index (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Oddskvot (95 % KI) jämfört med placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Procent patienter utan någon försämring enligt PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Oddskvot (95 % KI) jämfört med placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analyserna exkluderade patienter som saknade bedömning vid baslinjen för någon av komponenterna (1 för placebo)

Bland de patienter som drabbades av ett svårt skov var medianstudiedagen för det första svåra skovet 150 i Benlystagruppen och dag 113 i placebogrupper. Svåra skov observerades i 17,0 % av Benlystagrupper jämfört med 35,0 % av placebogrupper under de 52 veckorna av observationen (observerad behandlingsskillnad = 18,0 %; riskkvot = 0,36, 95 % KI: 0,15, 0,86). Detta överensstämde med fynden i de kliniska studierna med intravenös administrering till vuxna.

Vid användning av Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria uppvisade en större andel av de pediatrika patienter som fick Benlysta förbättringar än de som fick placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR-svarsfrekvens vecka 52

	Andel patienter med minst 50 % förbättring av 2 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av de resterande		Andel patienter med minst 30 % förbättring av 3 av 5 komponenter¹ och ingen försämring med mer än 30 % i mer än en av de resterande	
	Placebo	Benlysta 10 mg/kg	Placebo	Benlysta 10 mg/kg
	n = 40	n = 53	n = 40	n = 53
Svar, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observerad skillnad jämfört med placebo		25,38		25,33
Oddsquot (95 % KI) jämfört med placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponenterna var procentuell förändring vecka 52 av: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poäng, dygnsproteinuri och poäng för domänen fysisk funktion i Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De intravenösa farmakokinetiska parametrar som återges nedan baseras på uppskattningar av populationsparametrar för de 563 patienter med SLE som erhöll Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt i de två fas III-studierna.

Absorption

Benlysta administreras genom intravenös infusion. Maximala koncentrationer av belimumab i serum iaktogs i allmänhet när infusionen avslutades eller kort därefter. Maximal serumkoncentration var 313 µg/ml (intervall: 173–573 µg/ml) baserat på simulering av koncentrations-tidsprofilen med hjälp av de typiska parametervärdena för den populationsfarmakokinetiska modellen.

Distribution

Belimumab distribuerades till vävnader med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på cirka 5 liter.

Metabolism

Belimumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror genom brett distribuerade proteolytiska enzymer. Klassiska biotransformeringsstudier har inte utförts.

Eliminering

Belimumabkoncentrationer i serum minskade på ett bi-exponentiellt sätt med en distributionshalveringstid på 1,75 dagar och en terminal halveringstid på 19,4 dagar. Systemisk clearance var 215 ml/dag (intervall: 69–622 ml/dag).

Studie på SLE-nefrit

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 224 vuxna patienter med SLE-nefrit som fick Benlysta 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst (dag 0, 14, 28 och därefter var 28:e dag i upp till 104 veckor). Hos patienter med SLE-nefrit var belimumab-clearance, på grund av aktiv njursjukdom, initialt högre än i studier på SLE. Efter 24 veckors behandling och under återstoden av studien var clearance och exponering för belimumab ungefär desamma som observerades hos vuxna patienter med SLE som fick belimumab 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst.

Särskilda patientpopulationer

Pediatrisk population: De farmakokinetiska parametrarna bygger på individuella parameterestimater från en populationsfarmakokinetisk analys av 53 patienter från en studie på pediatrika patienter med SLE. Efter intravenös administrering av 10 mg/kg kroppsvikt på dag 0, 14 och 28, och därefter med 4-veckorsintervall, var belimumabexponeringen likartad hos pediatrika och vuxna SLE-patienter. Geometrisk medelvärden vid steady-state för C_{max} , C_{min} och AUC var 305 µg/ml, 42 µg/ml, och 2569 dygn•µg/ml i åldersgruppen 5 till 11 år och 317 µg/ml, 52 µg/ml, och 3126 dygn•µg/ml i åldersgruppen 12 till 17 år (n = 43).

Äldre: Benlysta har studerats hos ett begränsat antal äldre patienter. I den totala intravenösa SLE-studiepopulationen påverkade ålder inte belimumabexponering i den populationsfarmakokinetiska analysen. Mot bakgrund av det lilla antalet försökspersoner som var ≥65 år kan en effekt av ålder inte slutgiltigt uteslutas.

Nedsatt njurfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för belimumab. Under den kliniska utvecklingen studerades Benlysta hos patienter med SLE och nedsatt njurfunktion (261 försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion, kreatininclearance ≥ 30 och < 60 ml/min; 14 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion, kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/min). Minskningen i systemisk clearance som uppskattats genom populationsfarmakokinetisk modellering för patienter i mitten av kategorierna för njurfunktionsnedsättning i förhållande till patienter med median kreatininclearance i den farmakokinetiska populationen (79,9 ml/min) var 1,4 % för lindrigt (75 ml/min), 11,7 % för måttligt (45 ml/min) och 24,0 % för svårt (22,5 ml/min) nedsatt njurfunktion. Även om proteinuri (≥ 2 g/dag) ökade clearance av belimumab och minskningar av kreatininclearance minskade clearance av belimumab var dessa effekter inom det förväntade variationsintervallet. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för Benlysta. IgG1-molekyler som t.ex. belimumab kataboliserar genom brett distribuerade proteolytiska enzymer som inte är begränsade till levervävnad, varför det är osannolikt att förändringar av leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvikt/BMI

Viktnormaliserad belimumabdosering leder till minskad exponering för underviktiga försökspersoner (BMI < 18,5) och till ökad exponering för överviktiga försökspersoner (BMI ≥ 30). BMI-beroende förändringar av exponeringen ledde inte till motsvarande förändringar av effekten. Ökad exponering för överviktiga försökspersoner som erhöll belimumab 10 mg/kg kroppsvikt ledde inte till någon total ökning av biverkningsfrekvenserna eller allvarliga biverkningar jämfört med överviktiga försökspersoner som erhöll placebo. Högre frekvenser av illamående, kräkningar och diarré iakttocks dock hos överviktiga patienter. Ingen av dessa gastrointestinala händelser hos överviktiga patienter var allvarliga.

Ingen dosjustering rekommenderas för underviktiga eller överviktiga patienter.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE

Patienter med SLE som gick över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka till 200 mg subkutan en gång i veckan med ett 1-4 veckors bytesintervall hade belimumabkoncentrationer i serum före dosering vid den första subkutana dosen som låg nära deras slutliga subkutana dalkoncentrationer vid steady state (se avsnitt 4.2). Baserat på simuleringar med populationsfarmakokinetiska parametrar var de genomsnittliga belimumabkoncentrationerna för 200 mg subkutan varje vecka (hos vuxna patienter och hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde ≥ 50 kg) var 10:e dag (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 30 till < 50 kg) eller varannan vecka (hos pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år som vägde 15 till < 30 kg) likartade dem för 10 mg/kg kroppsvikt var 4:e vecka.

SLE-nefrit

En till 2 veckor efter att de första 2 intravenösa doserna har givits förutses patienter med SLE-nefrit som går över från 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst till 200 mg subkutan en gång i veckan ha ungefär samma genomsnittliga serumkoncentrationer av belimumab som patienter som ges 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e vecka baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska uppgifter visar inte några särskilda risker för människa baserat på studier av allmäntoxicitet och reproduktionstoxicitet.

Intravenös och subkutan administrering till apor resulterade i den förväntade minskningen av antalet perifera B-celler och B-celler i lymfvävnad utan några tillhörande toxikologiska fynd.

Reproduktionsstudier har utförts på dräktiga cynomolgusapor som erhöll belimumab 150 mg/kg kroppsvikt med intravenös infusion (cirka 9 gånger den förväntade maximala humana kliniska exponeringen) varannan vecka i upp till 21 veckor och behandling med belimumab förknippades inte med direkta eller indirekta skadliga effekter med hänsyn till maternell toxicitet, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet. Behandlingsrelaterade fynd var begränsade till den förväntade reversibla minskningen av B-celler hos såväl moder som ungar och reversibel minskning av IgM hos apungar. B-cellsantalen återhämtade sig efter belimumabbehandlingens slut vid omkring 1 år post partum hos vuxna apor och vid 3 levnadsmånader hos apungar. IgM-nivåerna hos ungar som exponerats för belimumab *in utero* återhämtade sig vid 6 månaders ålder.

Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet hos apor bedömdes i 6-månaders toxikologistudier med upprepade dosering av belimumab med doser på upp till och med 50 mg/kg kroppsvikt. Inga behandlingsrelaterade förändringar noterades i de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos sexuellt mogna djur. En informell bedömning av menstruationscykler hos honor visade inga belimumabrelaterade förändringar.

Eftersom belimumab är en monoklonal antikropp har inga gentoxicitetsstudier utförts. Inga karcinogenicitetsstudier eller fertilitetsstudier (manliga eller kvinnliga) har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E 330)

Natriumcitrat (E 331)

Sackaros

Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibiliteter

Benlysta är inte kompatibel med 5-procentig glukos.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor
5 år.

Beredd lösning

Efter beredning med vatten för injektionsvätskor måste den beredda lösningen, om den inte används omedelbart, skyddas mot direkt solljus och förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C.

Beredd och spädd lösning för infusion

Lösning av Benlysta spädd i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion kan förvaras i 2 °C till 8 °C eller i rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion får inte överskrida 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får inte frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaskor av glas typ 1 (5 ml) förseglade med en silikoniserad klorbutylgummipropp och en aluminiumkapsyl som innehåller 120 mg pulver.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaskor av glas typ 1 (20 ml) förseglad med en silikoniserad klorbutylgummipropp och en aluminiumkapsyl som innehåller 400 mg pulver.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av 120 mg lösning för infusion

Beredning

Beredning och spädning måste utföras under aseptiska förhållanden.

Låt injektionsflaskan stå i 10 till 15 minuter så att den värms till rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Det rekommenderas att en nål på 21-25 gauge används för håltagning av gummiproppen vid beredning och spädning.

En engångsinjektionsflaska med 120 mg belimumab bereds med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vatten för injektion ska riktas mot injektionsflaskans sida så att skumbildning minimeras. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under beredning, snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder var femte minut tills pulvret är upplöst. Skaka inte. Beredningen är vanligtvis klar inom 10 till 15 minuter efter att vattnet tillsatts, men det kan ta upp till 30 minuter.

Skydda den färdigberedda lösningen mot solljus.

Om en mekanisk beredningsanordning används för att bereda Benlysta får den inte överskrida 500 rpm och injektionsflaskan får inte snurras längre än 30 minuter.

När beredningen är klar ska lösningen vara opaliserande och färglös till svagt gul samt utan partiklar. Små luftbubblor förväntas dock och är acceptabelt.

Efter beredning kan en volym på 1,5 ml (motsvarande 120 mg belimumab) dras upp från varje injektionsflaska.

Spädning

Det färdigberedda läkemedlet späds till 250 ml med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion. För patienter med en kroppsvikt på 40 kg eller mindre kan infusionspåsar med 100 ml av dessa spädningsvätskor användas, förutsatt att den resulterande belimumabkoncentrationen i infusionspåsen inte överstiger 4 mg/ml.

5-procentiga intravenösa glukoslösningar är inkompatibla med Benlysta och får inte användas.

Drag upp och kassera den volym som motsvarar volymen av den färdigberedda Benlysta-lösning som behövs för patientens dos från en 250 ml (eller 100 ml) infusionspåse eller infusionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion. Tillsätt sedan den volym som behövs av den färdigberedda Benlysta-lösningen till infusionspåsen eller infusionsflaskan. Vänd påsen eller flaskan försiktigt så att lösningen blandas. Eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskorna ska kasseras.

Inspektera Benlysta-lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning iakttas.

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion får inte överskrida 8 timmar.

Beredning av 400 mg lösning för infusion

Beredning

Beredning och spädning måste utföras under aseptiska förhållanden.

Låt injektionsflaskan stå i 10 till 15 minuter så att den värms till rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Det rekommenderas att en nål på 21-25 gauge används för håltagning av gummiproppen vid beredning och spädning.

En engångsinjektionsflaska med 400 mg belimumab bereds med 4,8 ml vatten för injektionsvätskor så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vatten för injektion ska riktas mot injektionsflaskans sida så att skumbildning minimeras. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under beredning, snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder var femte minut tills pulvret är upplöst. Skaka inte. Beredningen är vanligtvis klar inom 10 till 15 minuter efter att vattnet tillsatts, men det kan ta upp till 30 minuter.

Skydda den färdigberedda lösningen mot solljus.

Om en mekanisk beredningsanordning används för att bereda Benlysta får den inte överskrida 500 rpm och injektionsflaskan får inte snurras längre än 30 minuter.

När beredningen är klar ska lösningen vara opaliserande och färglös till svagt gul samt utan partiklar. Små luftbubblor förväntas dock och är acceptabelt.

Efter beredning kan en volym på 5 ml (motsvarande 400 mg belimumab) dras upp från varje injektionsflaska.

Spädning

Det färdigberedda läkemedlet späds till 250 ml med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion.

5-procentiga intravenösa glukoslösningar är inkompatibla med Benlysta och får inte användas.

Drag upp och kassera den volym som motsvarar volymen av den färdigberedda Benlysta-lösning som behövs för patientens dos från en 250 ml infusionspåse eller infusionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion. Tillsätt sedan den volym som behövs av den färdigberedda Benlysta-lösningen till infusionspåsen eller infusionsflaskan. Vänd påsen eller flaskan försiktigt så att lösningen blandas. Eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskorna ska kasseras.

Inspektera Benlysta-lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning iakttas.

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion får inte överskrida 8 timmar.

Administreringssätt

Benlysta infunderas under en hel timmes tid.

Benlysta får inte infunderas samtidigt i samma intravenösa kateter som andra medel. Inga fysikaliska eller biokemiska blandbarhetsstudier har utförts för att utvärdera administrering av Benlysta tillsammans med andra medel.

Ingen inkompatibilitet mellan Benlysta och påsar av polyvinylklorid eller polyolefin har iakttagits.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/001 1 injektionsflaska – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 injektionsflaska – 400 mg

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

ELLER

Humane Genome Services, 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,
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel (se Annex 1: Produktresumé, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
-
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet ska även tillhandahålla en rapport på ett långtidssäkerhetsregister där alla patienter följs under minst 5 år, baserat på ett protokoll överenskommet med CHMP. Säkerhetsregistret ska utvärdera incidensen av all-cause mortality och biverkningar av särskilt intresse hos patienter med systemisk lupus erythematosus. Dessa biverkningar av särskilt intresse inkluderar allvarliga infektioner (inklusive opportunistiska infektioner och PML), vissa allvarliga psykiatriska händelser och maligniteter (inklusive icke-melanom hudcancer).	28 februari 2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 1 ml injektionspenna innehåller 200 mg belimumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1 förfylld injektionspenna

4 förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

TRYCK HÄR FÖR ATT ÖPPNA

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/003 1 förfylld injektionspenna
EU/1/11/700/004 4 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

benlysta injektionspenna

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – Flerpack innehållande 12 förfyllda injektionspennor (3 förpackningar med 4 förfyllda injektionspennor) – med blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 1 ml injektionspenna innehåller 200 mg belimumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Flerpack; 12 förfyllda injektionspennor (3 kartonger med 4 förfyllda injektionspennor)
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

benlysta injektionspenna

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG – Flerpack innehållande 12 förfyllda injektionspennor (3 förpackningar med 4 förfyllda injektionspennor) – utan blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 1 ml injektionspenna innehåller 200 mg belimumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

4 förfyllda injektionspennor. Komponent i flerpack.
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

benlysta injektionspenna

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Benlysta 200 mg injektion

belimumab

s.c.

Subkutan

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 1 ml spruta innehåller 200 mg belimumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

1 förfylld spruta

4 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

TRYCK HÄR FÖR ATT ÖPPNA

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/006 1 förfylld spruta
EU/1/11/700/007 4 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

benlysta spruta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Benlysta 200 mg

belimumab.

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg belimumab (80 mg/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), sackaros, polysorbat 80 (E 433)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

belimumab

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

120 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

belimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg belimumab (80 mg/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), sackaros, polysorbat 80 (E 433)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

belimumab

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

400 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

belimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Benlysta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Benlysta
3. Hur du använder Benlysta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benlysta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Steg-för-steganvisningar om användning av den förfyllda injektionspennan

1. Vad Benlysta är och vad det används för

Benlysta som subkutan injektion är ett läkemedel som används för att behandla SLE (systemisk lupus erythematosus) hos vuxna (18 år och äldre) och barn (5 till under 18 år som väger minst 15 kg), vars sjukdom fortfarande är högaktiv trots standardbehandling. Benlysta används också i kombination med andra läkemedel för att behandla vuxna (18 år och äldre) med aktiv SLE-nefrit (njurinflammation orsakad av SLE).

SLE är en sjukdom i vilken immunsystemet (det system som bekämpar infektioner) attackerar dina egna celler och vävnader och orsakar inflammation och vävnadsskada. Den kan drabba nästan vilket organ som helst i kroppen och tros involvera en typ av vita blodkroppar som kallas för *B-celler*.

Benlysta innehåller **belimumab** (en *monoklonal antikropp*). Den minskar antalet B-celler i blodet genom att blockera funktionen av BLYS, ett protein som hjälper B-celler att leva längre och som finns i höga nivåer hos personer med SLE.

Du kommer att få Benlysta utöver din vanliga behandling för SLE.

2. Vad du behöver veta innan du använder Benlysta

Använd inte Benlysta

- om du är **allergisk** mot belimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
➔ **Kontrollera med din läkare** om detta kan gälla dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Benlysta:

- om du har en pågående eller långvarig **infektion** eller om du ofta får infektioner. Din läkare avgör om du kan få Benlysta.
- om du planerar att **vaccinera** dig eller har fått en vaccination inom de senaste 30 dagarna. Vissa typer av vaccin ska inte ges precis innan eller under behandling med Benlysta.
- om din SLE påverkar ditt **nervsystem**
- om du är **hiv-positiv** eller har **låga immunglobulinnivåer**
- om du har eller har haft **hepatit B eller C**
- om du har genomgått en **organtransplantation**, en **benmärgstransplantation** eller en **stamcellstransplantation**
- om du har haft **cancer**
- om du någonsin har utvecklat **svåra hudutslag** eller **fjällande hud, blåsbildning** och/eller **sår i munnen** efter att ha använt Benlysta.

➔ **Tala om för din läkare** om något av detta kan gälla dig.

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök inklusive självmord har rapporterats under behandling med Benlysta. Tala om för läkaren om du tidigare har haft något av dessa tillstånd. Om du vid någon tidpunkt upplever nya eller förvärrade symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Om du känner dig deprimerad eller har tankar på att skada dig själv eller begå självmord, kan det hjälpa att berätta det för en anhörig eller nära vän och be dem att läsa den här bipacksedeln. Du kan be dem att berätta för dig om de oroar sig över några förändringar i ditt stämningsläge eller beteende.

Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med Benlysta.

➔ **Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

Människor som tar läkemedel som påverkar immunsystemet kan löpa större risk att drabbas av infektioner, inklusive en sällsynt men allvarlig hjärninfektion kallad *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

➔ **Läs informationen "Ökad risk för hjärninfektion" i avsnitt 4 i den här bipacksedeln.**

För att förbättra spårbarheten av detta läkemedel ska du och vårdpersonalen registrera Benlystas tillverkningsnummer. Du bör anteckna denna information för den händelse att du tillfrågas om den i framtiden.

Barn och ungdomar

Benlysta förfylld injektionspenna som subkutan injektion är inte avsedd att användas till barn eller ungdomar yngre än 5 år eller som väger mindre än 15 kg för behandling av SLE.

Benlysta förfylld injektionspenna som subkutan injektion är inte avsedd att användas till barn eller ungdomar yngre än 18 år för behandling av SLE-nefrit.

Andra läkemedel och Benlysta

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för läkaren om du behandlas med läkemedel som påverkar immunsystemet, däribland läkemedel som påverkar dina B-celler (används för att behandla cancer eller inflammatoriska sjukdomar).

Sådana läkemedel i kombination med Benlysta kan göra ditt immunförsvar mindre effektivt. Detta kan öka din risk för en allvarlig infektion.

Graviditet och amning

Födelsekontroll för kvinnor som kan bli gravida

- **Använd ett effektivt preventivmedel** medan du behandlas med Benlysta och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Benlysta rekommenderas vanligtvis inte om du är gravid.

- **Tala om för din läkare om du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare avgör om du kan använda Benlysta.
- **Om du blir gravid** under tiden du behandlas med Benlysta ska du tala om det för din läkare.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det är troligt att Benlysta kan gå över i bröstmjölk. Din läkare diskuterar med dig om du ska avbryta behandlingen med Benlysta medan du ammar eller om du ska sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Benlysta kan ge biverkningar som försämrar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Benlysta innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 i varje förfylld injektionspenna. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Benlysta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Benlysta

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Benlysta måste injiceras under huden i enlighet med schemat du fått av din läkare.

Hur mycket du ska använda

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Vuxna

Rekommenderad dos är 200 mg (hela innehållet i en injektionspenna) en gång i veckan.

Ungdomar och barn från 5 års ålder

Rekommenderad dos för ungdomar och barn från 5 års ålder är baserad på kroppsvikt enligt nedan:

Kroppsvikt	Rekommenderad dos
50 kg eller mer	200 mg (allt innehåll i en injektionspenna) en gång i veckan
30 kg till under 50 kg	200 mg (allt innehåll i en injektionspenna) var 10:e dag
15 kg till under 30 kg	200 mg (allt innehåll i en injektionspenna) en gång varannan vecka

SLE-nefrit

Endast vuxna

Rekommenderad dos kan variera. Läkaren kommer att förskriva den dos som är rätt för dig, antingen:

- en dos på 200 mg (hela innehållet i en injektionspenna) en gång i veckan.
- eller**
- en dos på 400 mg (hela innehållet i två injektionsspennor på samma dag) en gång i veckan i 4 veckor. Därefter är rekommenderad dos 200 mg (hela innehållet i en injektionspenna) en gång i veckan.

Om du vill byta doseringsdag

Ta en dos på den nya dagen (även om det har gått kortare tid sedan den senaste dosen än vanligt). Fortsätt med det nya schemat från och med den dagen.

Injicering av Benlysta

Läkaren eller sjuksköterskan visar dig eller din vårdare hur Benlysta injiceras. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att vara med när du injicerar den första dosen Benlysta med den förfyllda injektionspennan. När du har lärt dig att använda injektionspennan kan läkaren eller sjuksköterskan besluta att du kan ge dina injektioner själv eller att din vårdare kan ge dem. Läkaren eller sjuksköterskan informerar dig också om vilka tecken och symtom du ska vara uppmärksam på när du använder Benlysta eftersom allvarliga allergiska reaktioner kan förekomma (se ”Allergiska reaktioner” i avsnitt 4).

Till barn yngre än 10 år måste injektionen med Benlysta injektionspenna ges av en läkare, sjuksköterska eller utbildad vårdare.

Benlysta injiceras under huden på magen (buken) eller låren.

Benlysta subkutan injektion får inte ges i en ven (*intravenöst*).

Anvisningar om hur den förfyllda injektionspennan används finns i slutet av den här bipacksedeln.

Om du har använt för stor mängd av Benlysta

Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska som kommer att övervaka dig för tecken eller symtom på biverkningar och vid behov behandla dessa. Ta om möjligt med dig förpackningen eller den här bipacksedeln.

Om du har glömt att använda Benlysta

Injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan enligt ditt vanliga veckoschema eller påbörja ett nytt veckoschema från den dag då du injicerade den glömda dosen. Om du inte märker att du har missat en dos förrän det är dags för din nästa dos ska du endast injicera nästa dos enligt plan.

Avbryta behandling med Benlysta

Din läkare avgör om du behöver sluta att använda Benlysta.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom på en svår hudreaktion:

- rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med en blåsa i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen. Dessa svåra hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys). Dessa biverkningar har rapporterats utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allergiska reaktioner – sök vård omedelbart

Benlysta kan orsaka en reaktion mot injektionen eller en allergisk reaktion (*överkänslighetsreaktion*). Sådana biverkningar är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). De kan ibland vara allvarliga (mindre vanliga, förekommer hos upp till 1 av 100 användare) och kan vara livshotande. Det är mer sannolikt att sådana allvarliga reaktioner uppstår på dagen för den första eller andra behandlingen med Benlysta men de kan vara fördröjda och uppträda flera dagar senare.

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller uppsök akutmottagningen på närmsta sjukhus om du får något av följande symtom på en allergisk eller injektionsrelaterad reaktion:

- svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga
- väsande andning, andningssvårigheter eller andfåddhet
- utslag
- kliande, upphöjda bulor eller nässelutslag.

I sällsynta fall kan mindre allvarliga, fördröjda reaktioner på Benlysta förekomma, vanligen 5 till 10 dagar efter en injektion. Sådana reaktioner kan innefatta en kombination av symtom såsom utslag, sjukdomskänsla, trötthet, muskelsmärk, huvudvärk och/eller ansiktssvullnad.

Om du upplever dessa symtom, särskilt om du upplever en kombination av de symtomen:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Infektioner

Benlysta kan öka risken för infektioner, inklusive infektioner i urinvägarna och luftvägarna. Dessa är mycket vanliga och kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare. Vissa infektioner kan vara allvarliga och kan i ovanliga fall orsaka dödsfall.

Om du får något av följande symtom på infektion:

- feber och/eller frossa
- hosta, andningsproblem
- diarré, kräkningar
- brännande känsla vid urinering, behov av att urinera ofta
- varm, röd eller smärtande hud eller sår på kroppen.

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök har rapporterats under behandling med Benlysta. Depression kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare. Självmordstankar och självmordsförsök kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare. Om du känner dig deprimerad, har tankar på att skada dig själv eller andra oroande tankar, eller om du är deprimerad och märker att du mår sämre eller utvecklar nya symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Ökad risk för hjärninfektion

Läkemedel som försvagar immunsystemet, som Benlysta, kan öka risken att få en sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kallas *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symtom på PML är:

- minnesförlust
- problem med att tänka
- svårt att tala eller gå
- synbortfall.

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du får något av dessa symtom eller liknande besvär som varar i flera dagar.

Om du redan hade dessa symtom innan du påbörjade behandlingen med Benlysta:

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du märker någon förändring av dessa symtom.

Andra eventuella biverkningar:**Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare:

- bakteriella infektioner (se "Infektioner" ovan)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- förhöjd temperatur eller feber
- reaktioner vid injektionsstället, exempelvis: utslag, rodnad, klåda eller svullnad i huden där du har injicerat Benlysta
- kliande, upphöjda bulor (nässelfeber), utslag
- lågt värde för vita blodkroppar (ses i blodprover)
- infektion i näsa, svalg, eller magsäck
- smärta i händer eller fötter
- migrän
- illamående, diarré.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Benlysta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En Benlysta förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 12 timmar – så länge som den skyddas mot ljus. Efter att den har tagits ut ur kylskåpet **måste injektionspennan användas inom 12 timmar eller kastas**.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är belimumab.

Varje 1 ml förfylld injektionspenna innehåller 200 mg belimumab.

Övriga innehållsämnen är: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 för mer information om innehållet av polysorbat 80 och natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Benlysta tillhandahålls som 1 ml färglös till svagt gul lösning i en förfylld injektionspenna för engångsbruk.

Finns i förpackningar med 1 eller 4 injektionspennor i varje förpackning samt i flerpack med 12 förfyllda injektionspennor (3 förpackningar med 4 förfyllda injektionspennor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Steg-för steg-anvisningar om användning av den förfyllda injektionspennan

En gång i veckan: för vuxna och för barn i åldern 5 till under 18 år som väger 50 kg eller mer.

En gång var 10:e dag: för barn i åldern 5 till under 18 år som väger 30 till under 50 kg.

En gång varannan vecka: för barn i åldern 5 till under 18 år som väger 15 till under 30 kg.

Läs dessa avsnitt först

Följ dessa anvisningar om hur du använder den förfyllda injektionspennan på rätt sätt. Om du inte följer dessa anvisningar kan det leda till att den förfyllda injektionspennan inte fungerar som den ska. Du ska också bli visad hur den förfyllda injektionspennan används.

Benlysta ska **endast ges under huden** (*subkutant*).

För att förbättra spårbarheten av detta läkemedel ska du och vårdpersonalen registrera Benlystas tillverkningsnummer. Du bör anteckna denna information för den händelse att du tillfrågas om den i framtiden.

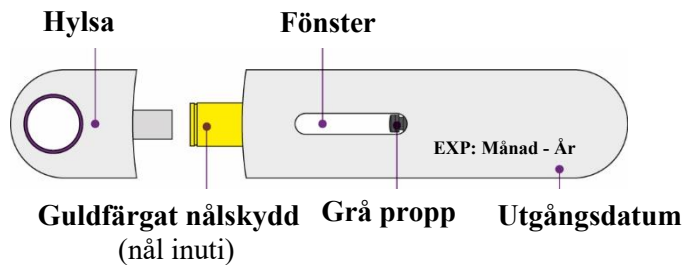
Förvaring

- Förvaras i kylskåp fram till 30 minuter före användning.
- Förvaras i kartongen. Ljuskänsligt.
- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i skydd mot värme och solljus.
- **Får ej** frysas. Om injektionspennan har frysts, använd **inte** injektionspennan även om den har tinat.
- **Använd inte** förfyllda injektionspennor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 12 timmar och lägg **inte** tillbaka dem i kylskåpet.

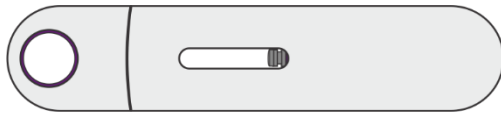
Varningar

- Den förfyllda injektionspennan får endast användas en gång och ska sedan kasseras.
- **Dela inte** din Benlysta förfyllda injektionspenna med någon annan.
- **Skaka inte**
- **Använd inte** förfyllda injektionspennor som tappats på en hård yta.
- **Ta inte** bort hylsan förrän precis före injektionen.

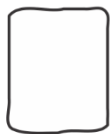
Den förfyllda injektionspennans delar



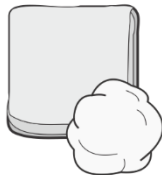
Vad du behöver för injektionen



Benlysta förfylld injektionspenna



Sprittork
(medföljer ej)



Kompress eller bomullstuss
(medföljer ej)

1. Plocka fram och kontrollera det du behöver

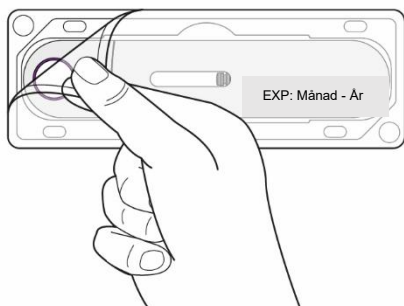
Plocka fram det du behöver

- Ta ut en förseglad bricka med en förfylld injektionspenna från kylskåpet.
- Lägg tillbaka eventuella resterande förfyllda injektionspennor i kylskåpet.
- Sök upp en bekväm, ren yta med god belysning och lägg följande inom räckhåll:
 - Benlysta förfylld injektionspenna
 - sprittork (*medföljer inte i förpackningen*)
 - kompress eller bomullstuss (*medföljer inte i förpackningen*)
 - behållare med tättsittande lock för använda injektionspennor (*medföljer inte i förpackningen*).
- **Injicera inte** om du inte har alla tillbehör på listan.

Ta ut den förfyllda injektionspennan

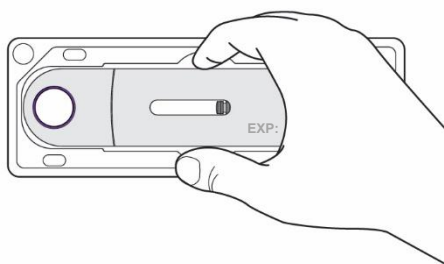
- Dra bort plastfilmen från brickans hörn. (*Figur 1*)

Figur 1



- Håll den förfyllda injektionspennan med ett grepp om mitten (nära fönstret) och ta varsamt ut den förfyllda injektionspennan från brickan. (*Figur 2*)

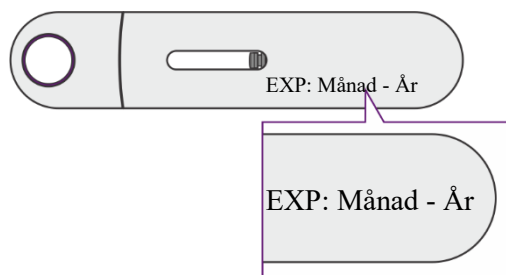
Figur 2



Kontrollera utgångsdatumet

- Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda injektionspennan (*figur 3*).

Figur 3



- **Använd inte** injektionspennan om utgångsdatumet har passerats.

2. Förbered och inspektera den förfyllda injektionspennan

Låt den förfyllda injektionspennan anta rumstemperatur

- Låt injektionspennan ligga i rumstemperatur i 30 minuter (*figur 4*). Injektion av kallt Benlysta kan ta längre tid och vara obehaglig.

Figur 4

Vänta 30 minuter

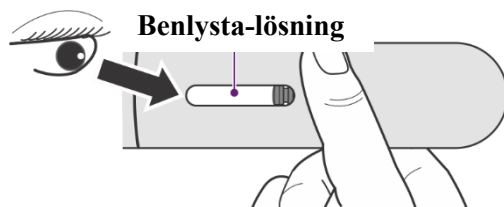


- **Värm inte** injektionspennan på något sätt, exempelvis i mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.
- **Ta inte** bort hylsan under detta steg.

Inspektera Benlysta-lösningen

- Titta i fönstret för att kontrollera att Benlysta-lösningen är färglös till svagt gul (*figur 5*).
 - Det är normalt att en eller fler luftbubblor syns.

Figur 5



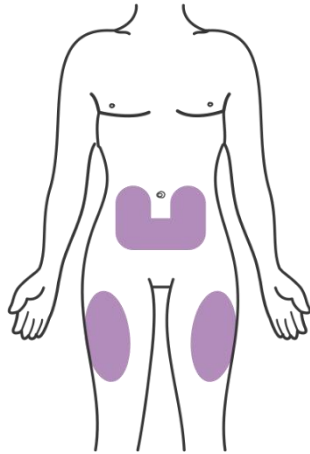
- **Använd inte** den förfyllda injektionspennan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

3. Välj och tvätta injektionsstället

Välj injektionsställe

- Välj ett injektionsställe (buk eller lår) enligt *figur 6*.

Figur 6



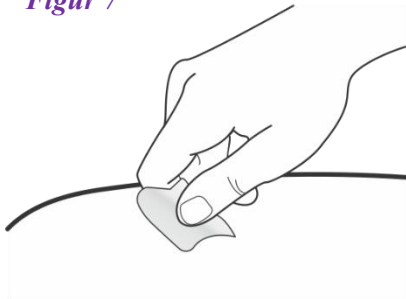
- Om du behöver 2 injektioner för att få hela dosen ska de ges minst 5 cm från varandra om du använder samma injektionsställe.
- **Injicera inte** på exakt samma injektionsställe varje gång. Detta för att undvika förhårdnader i huden.
- **Injicera inte** i områden med ömmande, röd eller hård hud eller i områden med blåmärken.
- **Injicera inte** inom 5 cm från naveln.

Tvätta injektionsstället

- Tvätta händerna.

Tvätta injektionsstället genom att torka det med en sprittork (*figur 7*). Låt huden lufttorka.

Figur 7



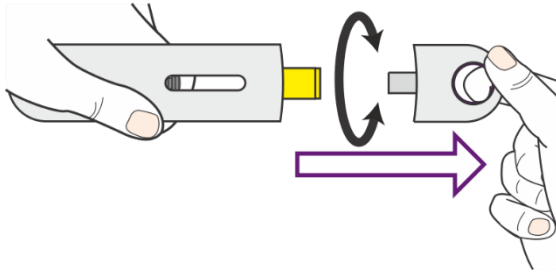
- **Vidrör inte** detta område igen innan du ger injektionen.

4. Förbered injektionen

Ta bort hylsan.

- **Ta inte** bort hylsan förrän omedelbart före injektionen.
- Ta bort hylsan genom att dra eller vrida av det. Hylsan kan vridas av medurs eller moturs (*figur 8*).

Figur 8

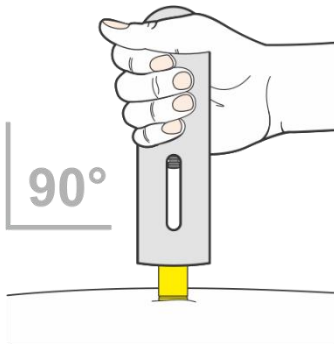


- Sätt **inte** tillbaka hylsan på injektionspennan.

Placera injektionspennan

- Håll injektionspennan så att du behändigt kan se fönstret. Detta är viktigt för att du ska kunna kontrollera att hela dosen har injicerats (*figur 9*).

Figur 9



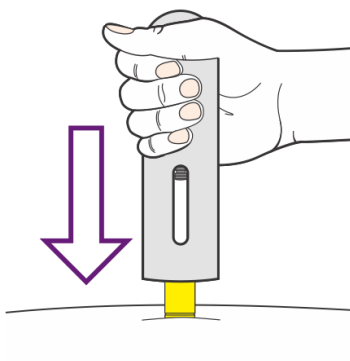
- Stabilisera vid injektionsstället, om så behövs, genom att dra eller sträcka huden.
- Placera injektionspennan rakt över injektionsstället (i 90° vinkel). Se till att det guldfärgade nålskyddet hålls plant mot huden.

5. Injicera Benlysta och inspektera

Starta injektionen

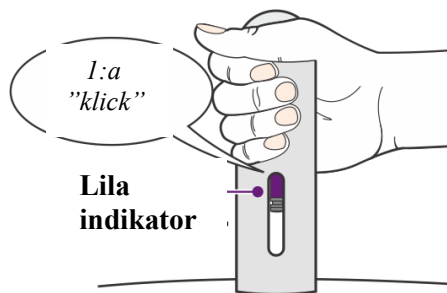
- Tryck ned injektionspennan stadigt mot injektionsstället och håll kvar den på plats (*figur 10*).
 - Nålen sticks in och injektionen startar.

Figur 10



- Du kan höra ett första "klikk" när injektionen startar. Du ser en lila förloppsindikator röra sig i fönstret (figur 11).

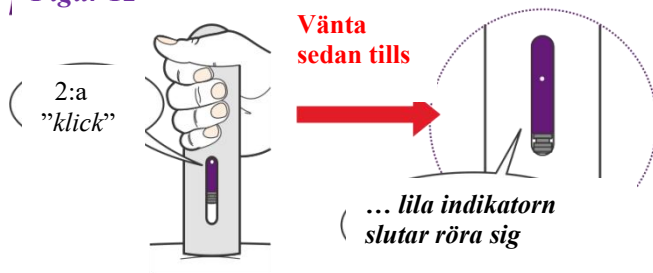
Figur 11



Slutför injektionen

- Fortsätt att trycka ned injektionspennan tills den lila förloppsindikatorn har slutat röra sig.
- Du kan höra ett andra "klikk" några sekunder innan den lila förloppsindikatorn slutar röra sig (figur 12).

Figur 12



- Det kan ta upp till 15 sekunder att slutföra injektionen.
- När injektionen har slutförts lyfter du injektionspennan från injektionsstället.

Inspektera injektionsstället

Det kan blöda lite på injektionsstället.

- Tryck vid behov en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället.
- **Gnugga inte** injektionsstället.

6. Kassera injektionspennan

Kassera den använda injektionspennan

- Sätt **inte** tillbaka hylsan på injektionspennan.
- Kasta den använda injektionspennan och hylsan i en behållare med tättsittande lock.
- Fråga läkare eller apotekspersonal hur du kasserar använda injektionspennor eller behållare med använda injektionspennor.

- **Kasta inte** använda injektionspennor eller behållare med använda injektionspennor i hushållssopor eller återvinningsavfall.

Bipacksedel: Information till användaren

Benlysta 200 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

belimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Benlysta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Benlysta
3. Hur du använder Benlysta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benlysta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Steg-för-steganvisningar om användning av den förfyllda sprutan

1. Vad Benlysta är och vad det används för

Benlysta som subkutan injektion är ett läkemedel som används för att behandla SLE (systemisk lupus erythematosus) hos vuxna (18 år och äldre), vars sjukdom fortfarande är högaktiv trots standardbehandling. Benlysta används också i kombination med andra läkemedel för att behandla vuxna (18 år och äldre) med aktiv SLE-nefrit (njurinflammation orsakad av SLE).

SLE är en sjukdom i vilken immunsystemet (det system som bekämpar infektioner) attackerar dina egna celler och vävnader, och orsakar inflammation och vävnadsskada. Den kan drabba nästan vilket organ som helst i kroppen och tros involvera en typ av vita blodkroppar som kallas för *B-celler*.

Benlysta innehåller **belimumab** (*en monoklonal antikropp*). Den minskar antalet B-celler i blodet genom att blockera funktionen av BLyS, ett protein som hjälper B-celler att leva längre och som finns i höga nivåer hos personer med SLE.

Du kommer att få Benlysta utöver din vanliga behandling för SLE.

2. Vad du behöver veta innan du använder Benlysta

Använd inte Benlysta

- om du är **allergisk** mot belimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
➔ **Kontrollera med din läkare** om detta kan gälla dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Benlysta:

- om du har en pågående eller långvarig **infektion** eller om du ofta får infektioner. Din läkare avgör om du kan få Benlysta.
- om du planerar att **vaccinera** dig eller har fått en vaccination inom de senaste 30 dagarna. Vissa typer av vaccin ska inte ges precis innan eller under behandling med Benlysta.
- om din SLE påverkar ditt **nervsystem**
- om du är **hiv-positiv** eller har **låga immunglobulinnivåer**
- om du har eller har haft **hepatit B eller C**
- om du har genomgått en **organtransplantation**, en **benmärgstransplantation** eller en **stamcellstransplantation**
- om du har haft **cancer**
- om du någonsin har utvecklat **svåra hudutslag** eller **fjällande hud, blåsbildning** och/eller **sår i munnen** efter att ha använt Benlysta.

➔ **Tala om för din läkare** om något av detta kan gälla dig.

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök inklusive självmord har rapporterats under behandling med Benlysta. Tala om för läkaren om du tidigare har haft något av dessa tillstånd. Om du vid någon tidpunkt upplever nya eller förvärrade symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Om du känner dig deprimerad eller har tankar på att skada dig själv eller begå självmord, kan det hjälpa att berätta det för en anhörig eller nära vän och be dem att läsa den här bipacksedeln. Du kan be dem att berätta för dig om de oroar sig över några förändringar i ditt stämningsläge eller beteende.

Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med Benlysta.

➔ **Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

Människor som tar läkemedel som påverkar immunsystemet kan löpa större risk att drabbas av infektioner, inklusive en sällsynt men allvarlig hjärninfektion kallad *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

➔ **Läs informationen "Ökad risk för hjärninfektion" i avsnitt 4 i den här bipacksedeln.**

För att förbättra spårbarheten av detta läkemedel ska du och vårdpersonalen registrera Benlystas tillverkningsnummer. Du bör anteckna denna information för den händelse att du tillfrågas om den i framtiden.

Barn och ungdomar

Benlysta förfylld spruta som subkutan injektion är inte avsedd att användas till barn eller ungdomar yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Benlysta

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för läkaren om du behandlas med läkemedel som påverkar immunsystemet, däribland läkemedel som påverkar dina B-celler (används för att behandla cancer eller inflammatoriska sjukdomar).

Sådana läkemedel i kombination med Benlysta kan göra ditt immunförsvar mindre effektivt. Detta kan öka din risk för en allvarlig infektion.

Graviditet och amning

Födelsekontroll för kvinnor som kan bli gravida

- **Använd ett effektivt preventivmedel** under tiden du behandlas med Benlysta och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Benlysta rekommenderas vanligtvis inte om du är gravid.

- **Tala om för din läkare om du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare avgör om du kan använda Benlysta.
- **Om du blir gravid** under tiden du behandlas med Benlysta ska du tala om det för din läkare.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det är troligt att Benlysta kan gå över i bröstmjolk. Din läkare diskuterar med dig om du ska avbryta behandlingen med Benlysta medan du ammar eller om du ska sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Benlysta kan ge biverkningar som försämrar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Benlysta innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

Benlysta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Benlysta

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Benlysta måste injiceras under huden på samma dag varje vecka.

Hur mycket du ska använda

Vuxna (18 år och äldre)

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Rekommenderad dos är 200 mg (hela innehållet i en spruta) en gång i veckan.

SLE-nefrit

Rekommenderad dos kan variera. Läkaren kommer att förskriva den dos som är rätt för dig, antingen:

- en dos på 200 mg (hela innehållet i en spruta) en gång i veckan.
- eller**
- en dos på 400 mg (hela innehållet i två sprutor på samma dag) en gång i veckan i 4 veckor. Därefter är rekommenderad dos 200 mg (hela innehållet i en spruta) en gång i veckan.

Om du vill byta doseringsdag

Ta en dos på den nya dagen (även om det är mindre än en vecka sedan den senaste dosen). Fortsätt med det nya veckoschemat från och med den dagen.

Injicering av Benlysta

Läkaren eller sjuksköterskan visar dig eller din vårdare hur Benlysta injiceras. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att vara med när du injicerar den första dosen Benlysta med den förfyllda sprutan. När du har lärt dig att använda sprutan kan läkaren eller sjuksköterskan besluta att du kan ge dina injektioner själv eller att din vårdare kan ge dem. Läkaren eller sjuksköterskan informerar dig också om vilka tecken och symtom du ska vara uppmärksam på när du använder Benlysta eftersom allvarliga allergiska reaktioner kan förekomma (se ”Allergiska reaktioner” i avsnitt 4).

Benlysta injiceras under huden på magen (buken) eller låren.

Benlysta subkutan injektion får inte ges i en ven (*intravenöst*).

Anvisningar om hur den förfyllda sprutan används finns i slutet av den här bipacksedeln.

Om du har använt för stor mängd av Benlysta

Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska som kommer att övervaka dig för tecken eller symtom på biverkningar och vid behov behandla dessa. Ta om möjligt med dig förpackningen eller den här bipacksedeln.

Om du har glömt att använda Benlysta

Injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan enligt ditt vanliga veckoschema eller påbörja ett nytt veckoschema från den dag då du injicerade den glömda dosen. Om du inte märker att du har missat en dos förrän det är dags för din nästa dos ska du endast injicera nästa dos enligt plan.

Avbryta behandling med Benlysta

Din läkare avgör om du behöver sluta att använda Benlysta.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom på en svår hudreaktion:

- rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med en blåsa i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen. Dessa svåra hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys). Dessa biverkningar har rapporterats utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allergiska reaktioner – sök vård omedelbart

Benlysta kan orsaka en reaktion mot injektionen eller en allergisk reaktion (*överkänslighetsreaktion*). Sådana biverkningar är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). De kan ibland vara allvarliga (mindre vanliga, förekommer hos upp till 1 av 100 användare) och kan vara livshotande. Det är mer sannolikt att sådana allvarliga reaktioner uppstår på dagen för den första eller andra behandlingen med Benlysta men de kan vara fördröjda och uppträda flera dagar senare.

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller uppsök akutmottagningen på närmsta sjukhus om du får något av följande symtom på en allergisk eller injektionsrelaterad reaktion:

- svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga
- väsande andning, andningssvårigheter eller andfåddhet
- utslag
- kliande, upphöjda bulor eller nässelutslag.

I sällsynta fall kan mindre allvarliga, fördröjda reaktioner på Benlysta förekomma, vanligen 5 till 10 dagar efter en injektion. Sådana reaktioner kan innefatta en kombination av symtom såsom utslag, sjukdomskänsla, trötthet, muskelvärk, huvudvärk och/eller ansiktssvullnad.

Om du upplever dessa symtom, särskilt om du upplever en kombination av de symtomen:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Infektioner

Benlysta kan öka risken för infektioner, inklusive infektioner i urinvägarna och luftvägarna. Dessa är mycket vanliga och kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare. Vissa infektioner kan vara allvarliga och kan i ovanliga fall orsaka dödsfall.

Om du får något av följande symtom på infektion:

- feber och/eller frossa
- hosta, andningsproblem
- diarré, kräkningar
- brännande känsla vid urinering, behov av att urinera ofta
- varm, röd eller smärtande hud eller sår på kroppen.

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök har rapporterats under behandling med Benlysta. Depression kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare. Självmordstankar och självmordsförsök kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare. Om du känner dig deprimerad, har tankar på att skada dig själv eller andra oroande tankar, eller om du är deprimerad och märker att du mår sämre eller utvecklar nya symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Ökad risk för hjärninfektion

Läkemedel som försvagar immunsystemet, som Benlysta, kan öka risken att få en sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kallas *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symtom på PML är:

- minnesförlust
- problem med att tänka
- svårt att tala eller gå
- synbortfall.

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du får något av dessa symtom eller liknande besvär som varar i flera dagar.

Om du redan hade dessa symtom innan du påbörjade behandlingen med Benlysta:

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du märker någon förändring av dessa symtom.

Andra eventuella biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare:

- bakteriella infektioner (se "Infektioner" ovan)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- förhöjd temperatur eller feber
- reaktioner vid injektionsstället, exempelvis: utslag, rodnad, klåda eller svullnad i huden där du har injicerat Benlysta
- kliande, upphöjda bulor (nässelfeber), utslag.
- lågt värde för vita blodkroppar (ses i blodprover)
- infektion i näsa, svalg, eller magsäck
- smärta i händer eller fötter
- migrän
- illamående, diarré.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Benlysta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En Benlysta förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 12 timmar – så länge som den skyddas mot ljus. Efter att den har tagits ut ur kylskåpet **måste injektionspennan användas inom 12 timmar eller kastas.**

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är belimumab.

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 200 mg belimumab.

Övriga innehållsämnen är: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 för mer information om innehållet av polysorbat 80 och natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Benlysta tillhandahålls som 1 ml färglös till svagt gul lösning i en förfylld spruta för engångsbruk.

Finns i förpackningar med 1 eller 4 förfyllda sprutor i varje förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Steg-för steg-anvisningar om användning av den förfyllda sprutan

En gång i veckan: endast för vuxna

Läs dessa avsnitt först

Följ dessa anvisningar om hur du använder den förfyllda sprutan på rätt sätt. Om du inte följer dessa anvisningar kan det leda till att den förfyllda sprutan inte fungerar som den ska. Du ska också bli visad hur den förfyllda sprutan används.

Benlysta ska **endast ges under huden** (*subkutan*).

För att förbättra spårbarheten av detta läkemedel ska du och vårdpersonalen registrera Benlystas tillverknings-satsnummer. Du bör anteckna denna information för den händelse att du tillfrågas om den i framtiden.

Förvaring

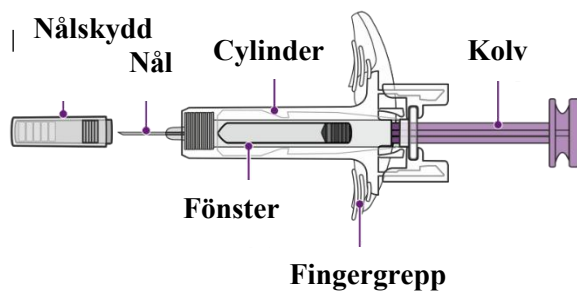
- Förvaras i kylskåp till 30 minuter före användning.
- Förvaras i kartongen. Ljuskänsligt.
- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i skydd mot värme och solljus.
- **Får ej** frysas. Om den förfyllda sprutan har frysts, använd **inte** den förfyllda sprutan även om den har tinat.
- **Använd inte** förfyllda sprutor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 12 timmar och lägg **inte** tillbaka dem i kylskåpet.

Varningar

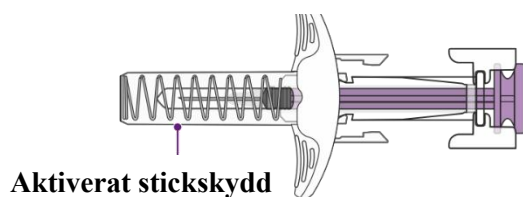
- Den förfyllda sprutan får endast användas en gång och ska sedan kasseras.
- **Dela inte** din Benlysta förfyllda spruta med någon annan.
- **Skaka inte**
- **Använd inte** förfyllda sprutor som tappats på en hård yta.
- **Ta inte** bort nålskyddet förrän precis före injektionen.

Den förfyllda sprutans delar

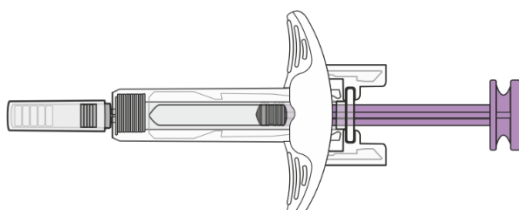
Före användning



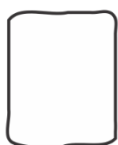
Efter användning – nålen täcks av stickskyddet



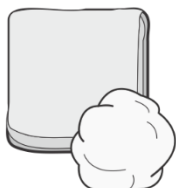
Vad du behöver för injektionen



Benlysta förfylld spruta



Sprittork
(medföljer ej)



Kompress eller bomullstuss
(medföljer ej)

1. Plocka fram och kontrollera det du behöver

Plocka fram det du behöver

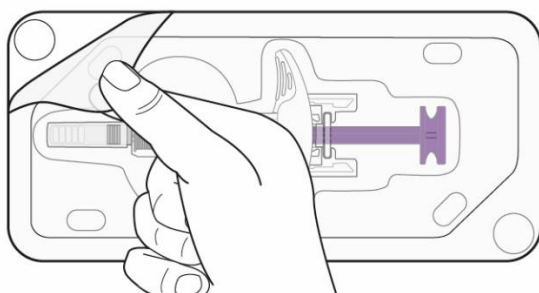
- Ta ut en förseglad bricka med en förfylld spruta från kylskåpet.
- Lägg tillbaka eventuella resterande förfyllda sprutor i kylskåpet.
- Sök upp en bekväm, ren yta med god belysning och lägg följande inom räckhåll:
 - Benlysta förfylld spruta

- sprittork (*medföljer inte i förpackningen*)
- kompress eller bomullstuss (*medföljer inte i förpackningen*)
- behållare med tättsittande lock för använda sprutor (*medföljer inte i förpackningen*).
- **Injicera inte** om du inte har alla tillbehör på listan.

Take ut sprutan

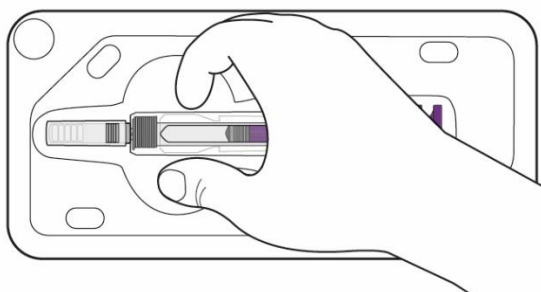
- Dra bort plastfilmen från brickans hörn. (*Figur 1*)

Figur 1



- Håll den förfyllda sprutan med ett grepp om cylinderns mitt (nära fönstret) och ta varsamt ut den förfyllda sprutan från brickan. (*Figur 2*)

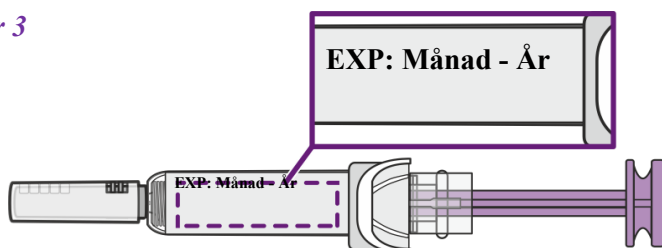
Figur 2



Kontrollera utgångsdatumet

- Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutan (*figur 3*).

Figur 3



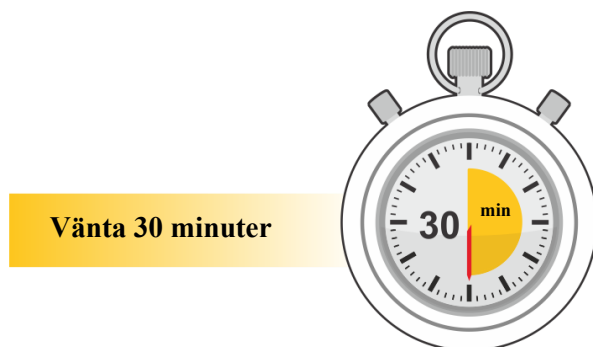
- **Använd inte** den förfyllda sprutan ifall utgångsdatumet har passerat.

2. Förbered och inspektera den förfyllda sprutan

Låt sprutan anta rumstemperatur

- Låt sprutan ligga i rumstemperatur i 30 minuter (*figur 4*). Injektion av kallt Benlysta kan ta längre tid och vara obehaglig.

Figur 4

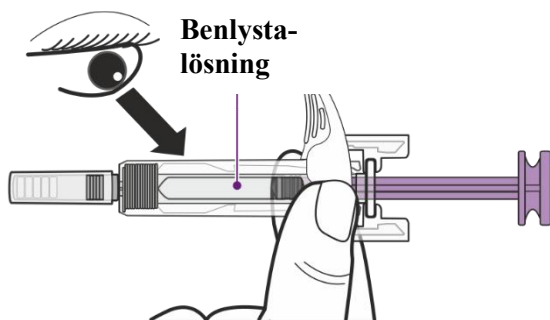


- **Värm inte** sprutan på något sätt, exempelvis i mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.
- **Ta inte** bort nålskyddet under detta steg.

Inspektera Benlysta-lösningen

- Titta i fönstret för att kontrollera att Benlysta-lösningen är färglös till svagt gul (*figur 5*).
 - Det är normalt att en eller fler luftbubblor syns.

Figur 5



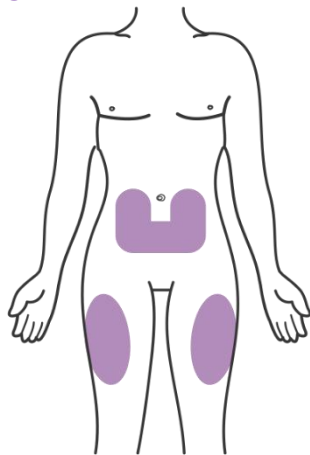
- **Använd inte** den förfyllda sprutan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

3. Välj och tvätta injektionsstället

Välj injektionsställe

- Välj ett injektionsställe (buk eller lår) enligt *figur 6*.

Figur 6

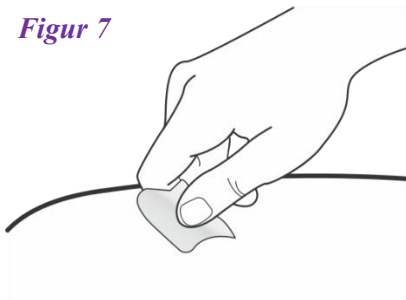


- Om du behöver 2 injektioner för att få hela dosen ska de ges minst 5 cm från varandra om du använder samma injektionsställe.
- **Injicera inte** på exakt samma injektionsställe varje gång. Detta för att undvika att förhårdnader i huden.
- **Injicera inte** i områden med ömmande, röd eller hård hud eller i områden med blåmärken.
- **Injicera inte** inom 5 cm från naveln.

Tvätta injektionsstället

- Tvätta händerna.
- Tvätta injektionsstället genom att torka det med en sprittork (*figur 7*). Låt huden lufttorka.

Figur 7



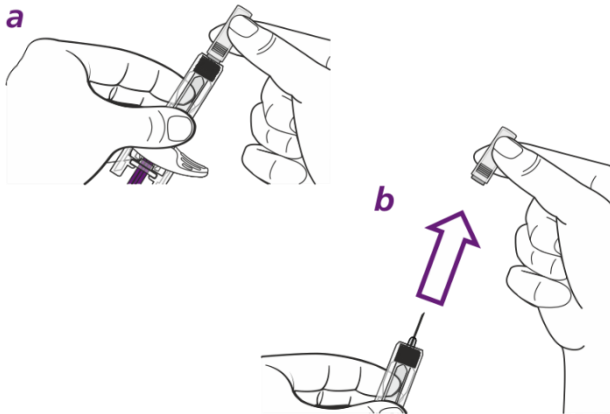
- **Vidrör inte** detta område igen innan du ger injektionen.

4. Förbered injektionen

Ta bort nålskyddet

- **Ta inte** bort nålskyddet förrän omedelbart före injektionen.
- Håll den förfyllda sprutan med ett grepp om cylindern och nålen riktad bort från dig. (*Figur 8a*)
- Ta bort nålskyddet genom att dra det rakt ut. (*Figur 8b*)

Figur 8



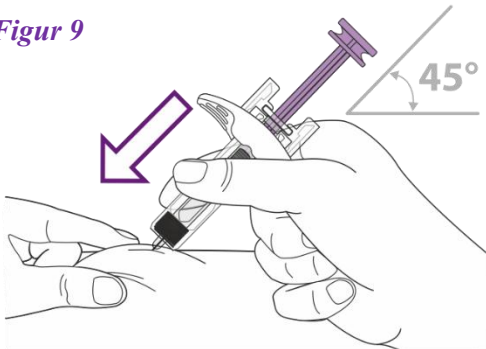
- Du kanske ser en vätskedroppe på nålspetsen. Det är normalt.
- **Låt inte** nålen vidröra någon yta.
- **Tryck inte** ut eventuella luftbubblor från sprutan.
- **Sätt inte** tillbaka nålskyddet på nålen.

5. Injicera Benlysta och inspektera

Stick in nålen

- Håll sprutan med en hand.
- Använd den andra handen till att varsamt nypa ihop huden runt injektionsstället. (Figur 9)
- Stick in hela nålen i den hopnupna huden i 45° vinkel, som om du kastade pil.

Figur 9

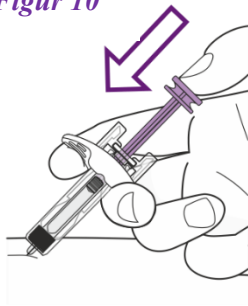


- Släpp greppet om huden när hela nålen är instucken.

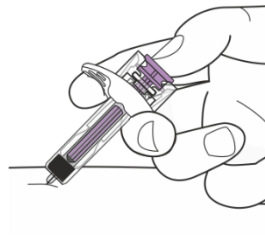
Slutför injektionen

- Tryck in kolven hela vägen tills all lösning ha injicerats (figur 10).

Figur 10

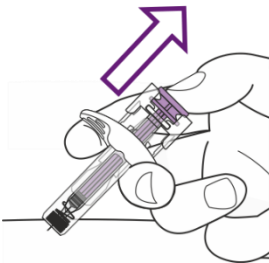


**Tryck in kolven
hela vägen**

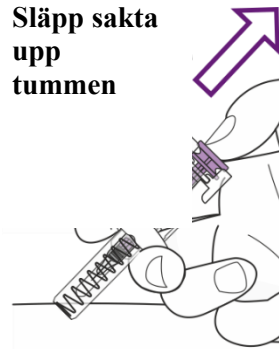


- Håll kvar greppet om sprutan och låtta långsamt på trycket mot kolven så att den skjuts tillbaka ut (figur 11).
- Nålen dras automatiskt in i stickskyddet.

Figur 11



**Släpp sakta
upp
tummen**



Inspektera injektionsstället

Det kan blöda lite på injektionsstället.

- Tryck vid behov en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället.
- **Gnugga inte** injektionsstället.

6. Kassera den använda sprutan

Kassera den använda sprutan

- Kasta den använda sprutan och nålskyddet i en behållare med tättsittande lock.
- Fråga läkare eller apotekspersonal hur du kasserar använda sprutor eller behållare med använda sprutor.
- **Kasta inte** använda sprutor eller behållare med använda sprutor i hushållssopor eller återvinningsavfall.

Bipacksedel: Information till användaren

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

belimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Benlysta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Benlysta
3. Hur Benlysta används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benlysta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Benlysta är och vad det används för

Benlysta som infusion är ett läkemedel som används för att behandla SLE (systemisk lupus erythematosus) hos vuxna och barn (5 år och äldre), vars sjukdom fortfarande är högaktiv trots standardbehandling. Benlysta används också i kombination med andra läkemedel för att behandla vuxna (18 år och äldre) med aktiv SLE-nefrit (njurinflammation orsakad av SLE).

SLE är en sjukdom i immunsystemet (det system som bekämpar infektioner) som attackerar dina egna celler och vävnader, och orsakar inflammation och vävnadsskada. Den kan drabba nästan vilket organ som helst i kroppen och tros involvera en typ av vita blodkroppar som kallas för *B-celler*.

Benlysta innehåller **belimumab** (*en monoklonal antikropp*). Den minskar antalet B-celler i blodet genom att blockera funktionen av BLyS, ett protein som hjälper B-celler att leva längre och som finns i höga nivåer hos personer med SLE.

Du kommer att få Benlysta utöver din vanliga behandling för SLE.

2. Vad du behöver veta innan du får Benlysta

Du ska inte få Benlysta

- om du är **allergisk** mot belimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
➔ **Kontrollera med din läkare** om detta kan gälla dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Benlysta:

- om du har en pågående eller långvarig **infektion** eller om du ofta får infektioner (se avsnitt 4). Din läkare avgör om du kan få Benlysta.
- om du planerar att **vaccinera** dig eller har fått en vaccination inom de senaste 30 dagarna. Vissa typer av vaccin ska inte ges precis innan eller under behandling med Benlysta.
- om din SLE påverkar ditt **nervsystem**
- om du är **hiv-positiv** eller har **låga immunglobulinnivåer**
- om du har eller har haft **hepatit B eller C**
- om du har genomgått en **organtransplantation**, en **benmärgstransplantation** eller en **stamcellstransplantation**
- om du har haft **cancer**
- om du någonsin har utvecklat **svåra hudutslag** eller **fjällande hud, blåsbildning** och/eller **sår i munnen** efter att ha använt Benlysta.

➔ **Tala om för din läkare** om något av detta kan gälla dig.

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök inklusive självmord har rapporterats under behandling med Benlysta. Tala om för läkaren om du tidigare har haft något av dessa tillstånd. Om du vid någon tidpunkt upplever nya eller förvärrade symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Om du känner dig deprimerad eller har tankar på att skada dig själv eller begå självmord, kan det hjälpa att berätta det för en anhörig eller nära vän och be dem att läsa den här bipacksedeln. Du kan be dem att berätta för dig om de oroar sig över några förändringar i ditt stämningsläge eller beteende.

Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med Benlysta.

➔ **Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

Människor som tar läkemedel som påverkar immunsystemet kan löpa större risk att drabbas av infektioner, inklusive en sällsynt men allvarlig hjärninfektion kallad *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

➔ **Läs informationen ”Ökad risk för hjärninfektion” i avsnitt 4 i den här bipacksedeln.**

För att förbättra spårbarheten av detta läkemedel ska vårdpersonalen registrera Benlystas tillverkningsnummer i din patientjournal. Du kanske också vill anteckna denna information för den händelse att du tillfrågas om den i framtiden.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för användning till

- barn under 5 års ålder med SLE
- barn och ungdomar (under 18 års ålder) med aktiv SLE-nefrit.

Andra läkemedel och Benlysta

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för läkaren om du behandlas med läkemedel som påverkar immunsystemet, däribland läkemedel som påverkar dina B-celler (används för att behandla cancer eller inflammatoriska sjukdomar).

Sådana läkemedel i kombination med Benlysta kan göra ditt immunförsvar mindre effektivt. Detta kan öka din risk för en allvarlig infektion.

Graviditet och amning

Födelsekontroll för kvinnor som kan bli gravida

- **Använd ett effektivt preventivmedel** under tiden du behandlas med Benlysta och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Benlysta rekommenderas vanligtvis inte om du är gravid

- **Tala om för din läkare om du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare avgör om du kan få Benlysta.
- **Om du blir gravid** under tiden du behandlas med Benlysta ska du tala om det för din läkare.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar. Det är troligt att Benlysta kan gå över i bröstmjölk. Din läkare diskuterar med dig om du ska avbryta behandlingen med Benlysta medan du ammar eller om du ska sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Benlysta kan ge biverkningar som försämrar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Benlysta innehåller polysorbat 80

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 i varje injektionsflaska.

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: Detta läkemedel innehåller 2,0 mg polysorbat 80 i varje injektionsflaska.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Benlysta innehåller natrium

Benlysta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan Benlysta ges till dig eller ditt barn blandas det dock med en lösning som innehåller natrium. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Benlysta används

En sköterska eller en läkare ger dig Benlysta genom ett dropp i din ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Vuxna och barn (5 år och äldre)

Din läkare avgör vad som är den rätta dosen beroende på din kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 10 mg för varje kilogram (kg) kroppsvikt.

Du ges vanligtvis Benlysta den första behandlingsdagen och sedan igen 14 och 28 dagar senare. Därefter ges Benlysta vanligtvis en gång var 4:e vecka.

Läkemedel som ges före en infusion

Din läkare kan besluta att du ska få läkemedel som hjälper till att minska eventuella infusionsreaktioner, innan du ges Benlysta. Det kan vara en typ av läkemedel som kallas för antihistamin eller läkemedel för att förebygga feber. Du kontrolleras noga och om du får några reaktioner kommer de att behandlas.

Avbryta behandling med Benlysta

Din läkare avgör om du behöver sluta att få Benlysta.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att använda Benlysta och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom på en svår hudreaktion:

- rödaktiga måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med en blåsa i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen. Dessa svåra hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys). Dessa biverkningar har rapporterats utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allergiska reaktioner – sök vård omedelbart

Benlysta kan orsaka en reaktion mot injektionen eller en allergisk reaktion (*överkänslighetsreaktion*). Sådana biverkningar är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). De kan ibland vara allvarliga (mindre vanliga, förekommer hos upp till 1 av 100 användare) och kan vara livshotande. Det är mer sannolikt att sådana allvarliga reaktioner uppstår på dagen för den första eller andra behandlingen med Benlysta men de kan vara fördröjda och uppträda flera dagar senare.

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller uppsök akutmottagningen på närmsta sjukhus om du får något av följande symtom på en allergisk eller injektionsrelaterad reaktion:

- svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga
- väsningar, andningssvårigheter eller andfåddhet
- utslag
- kliande, upphöjda bulor eller nässelutslag.

I sällsynta fall kan mindre allvarliga, fördröjda reaktioner på Benlysta förekomma, vanligen 5 till 10 dagar efter en injektion. Sådana reaktioner kan innefatta en kombination av symtom såsom utslag, sjukdomskänsla, trötthet, muskelvärk, huvudvärk och/eller ansiktssvullnad.

Om du upplever dessa symtom, särskilt om du upplever en kombination av de symtomen:

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Infektioner

Benlysta kan öka risken för infektioner, inklusive infektioner i urinvägarna och luftvägarna, yngre barn kan ha en ökad risk. Dessa är mycket vanliga och kan förekomma hos fler än 10 av 100 användare. Vissa infektioner kan vara allvarliga och kan i ovanliga fall orsaka dödsfall.

Om du får något av följande symtom på infektion:

- feber och/eller frossa
- hosta, andningsproblem
- diarré, kräkningar

- brännande känsla vid urinering, behov av att urinera ofta
- varm, röd eller smärtande hud eller sår på kroppen.

➔ **Tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska.**

Depression och självmord

Depression, självmordstankar och självmordsförsök har rapporterats under behandling med Benlysta. Depression kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare. Självmordstankar och självmordsförsök kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare. Om du känner dig deprimerad, har tankar på att skada dig själv eller andra oroande tankar, eller om du är deprimerad och märker att du mår sämre eller utvecklar nya symtom:

➔ **Kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus.**

Ökad risk för hjärninfektion

Läkemedel som försvagar immunsystemet, som Benlysta, kan öka risken att få en sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kallas *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symtom på PML är:

- minnesförlust
- problem med att tänka
- svårt att tala eller gå
- synbortfall.

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du får något av dessa symtom eller liknande besvär som varar i flera dagar.

Om du redan hade dessa symtom innan du påbörjade behandlingen med Benlysta:

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du märker någon förändring av dessa symtom.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare:

- bakteriella infektioner (se "infektioner" ovan)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- förhöjd temperatur eller feber
- kliande, upphöjda bulor (nässelfeber), utslag.
- lågt värde för vita blodkroppar (kan ses i blodprover)
- infektion i näsa, svalg, eller magsäck
- smärta i händer eller fötter
- migrän
- illamående, diarré.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Benlysta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får inte frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är belimumab.
Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 120 mg belimumab.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg belimumab.
Efter spädning innehåller lösningen 80 mg belimumab per ml.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat (E 330), natriumcitrat (E 331), sackaros och polysorbat 80 (E 433). Se avsnitt 2 för mer information om innehållet av polysorbat 80 och natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Benlysta är ett vitt till benvitt pulver till infusionsvätska, i en glasinjektionsflaska med en silikoniserad gummiprop och en aluminiumkapsylförsegling.

Det finns 1 injektionsflaska i varje förpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 7741111

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för användning och hantering – beredning, spädning och administrering

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras tydligt.

1) Hur Benlysta bereds

Beredning och spädning måste utföras under aseptiska förhållanden.

Låt injektionsflaskan stå i 10 till 15 minuter så att den värms till rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Det rekommenderas att en nål på 21-25 gauge används för håltagning av gummiproppen vid beredning och spädning.

VARNING: Injektionsflaskorna med 5 ml och 20 ml bereds med olika volym spädningsvätska, se nedan:

120 mg injektionsflaska

120 mg engångsinjektionsflaskan med Benlysta bereds med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

400 mg injektionsflaska

400 mg engångsinjektionsflaskan med Benlysta bereds med 4,8 ml vatten för injektionsvätskor så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

Mängd Benlysta	Storlek injektionsflaska	Volym spädningsvätska	Slutlig koncentration
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Strålen med vatten för injektion måste riktas mot injektionsflaskans sida så att skumbildning minimeras. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under beredning, snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder var 5:e minut tills pulvret är upplöst. Får inte skakas. Beredningen är vanligtvis klar inom 10 till 15 minuter efter att vattnet tillsatts, men det kan ta upp till 30 minuter. Skydda den färdigberedda lösningen mot solljus.

Om en mekanisk beredningsanordning används för att bereda Benlysta får den inte överskrida 500 rpm och injektionsflaskan får snurras högst 30 minuter.

2) Före spädning av Benlysta

När beredningen är klar ska lösningen vara opaliserande och färglös till svagt gul samt utan partiklar. Små luftbubblor förväntas dock och är acceptabelt.

120 mg injektionsflaska

Efter beredning kan en volym på 1,5 ml (motsvarande 120 mg belimumab) dras upp från varje 5 ml injektionsflaska.

400 mg injektionsflaska

Efter beredning kan en volym på 5 ml (motsvarande 400 mg belimumab) dras upp från varje 20 ml injektionsflaska.

3) Så här späds infusionsvätska, lösning

Det färdigberedda läkemedlet späds till 250 ml med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion. För patienter med en kroppsvikt på 40 kg eller mindre kan infusionspåsar med 100 ml av dessa spädningsvätskor användas, förutsatt att den resulterande belimumabkoncentrationen i infusionspåsen inte överstiger 4 mg/ml.

5-procentiga intravenösa glukoslösningar är inkompatibla med Benlysta och får inte användas.

Drag upp och kassera den volym som motsvarar volymen av den färdigberedda Benlysta-lösning som behövs för patientens dos från en 250 ml (eller 100 ml) infusionspåse eller infusionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion. Tillsätt sedan den volym som behövs av den färdigberedda Benlysta-lösningen till infusionspåsen eller infusionsflaskan. Vänd påsen eller flaskan försiktigt så att lösningen blandas. Eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskorna ska kasseras.

Inspektera Benlysta-lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning iakttas.

Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart måste den skyddas mot direkt solljus och förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Lösningar utspädda i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för infusion kan förvaras i 2 °C till 8 °C eller rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion får inte överskrida 8 timmar.

4) Så här administreras den utspädda lösningen

Benlysta infunderas under 1 timmes tid.

Benlysta får inte infunderas samtidigt i samma intravenösa kateter som andra medel.

Ingen inkompatibilitet mellan Benlysta och påsar av polyvinylklorid eller polyolefin har iakttagits.
