

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține belimumab 120 mg. După reconstituire, soluția conține 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține belimumab 400 mg. După reconstituire, soluția conține 80 mg belimumab per ml.

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman, produs pe o linie celulară de mamifere (NS0) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Benlysta trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES. Perfuziile cu Benlysta trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie.

Administrarea Benlysta poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe sau care pot pune viața în pericol și la reacții datorate perfuzării. Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.4 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

Pacienții tratați cu Benlysta trebuie să fie informați despre riscul potențial de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe sau care pot pune viața în pericol și despre posibilul debut întârziat sau recurența simptomelor. Prospectul trebuie să fie prezentat pacientului de fiecare dată când i se administrează Benlysta (vezi pct. 4.4).

Doze

Premedicația, incluzând un antihistaminic în asocieri sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Monitorizarea pacientului trebuie efectuată în mod constant. Întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (>65 ani)

Eficacitatea și siguranța Benlysta la vârstnici nu au fost stabilite. Datele obținute la pacienți cu vârstă >65 ani sunt limitate la <1,6% din populația studiată. Prin urmare, utilizarea Benlysta la pacienții vârstnici nu este recomandată decât dacă se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul în care este necesară administrarea Benlysta la pacienții vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală.

Pe baza informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Totuși, se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta. Este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Benlysta la copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Benlysta se administrează intravenos prin perfuzie și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, diluarea și păstrarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Benlysta trebuie perfuzat pe parcursul unei perioade de 1 oră.

Benlysta nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos.

Viteza de perfuzie trebuie redusă sau perfuzarea trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție datorată perfuzării. Perfuzia trebuie întreruptă imediat dacă pacientul prezintă o reacție adversă care îi poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Benlysta nu a fost studiat la următoarele grupuri de pacienți și nu este recomandat în:

- lupus activ sever al sistemului nervos central
- nefrită lupică activă severă (vezi pct. 5.1)
- HIV
- antecedente de, sau prezență de, hepatită B sau C
- hipogamaglobulinemie (IgG <400 mg/dl) sau deficiență de IgA (IgA <10 mg/dl)
- antecedente de transplant de organ major sau transplant medular/ celule de origine umană/ celule stem hematopoietice sau transplant renal.

Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B sau cu ciclofosfamidă

Benlysta nu a fost studiat în asociere cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B sau cu ciclofosfamidă intravenoasă. Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B sau cu ciclofosfamidă.

Reacții datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate

Administrarea Benlysta poate determina reacții de hipersensibilitate și reacții datorate perfuzării care pot fi severe și letale. În cazul apariției unei reacții severe, administrarea Benlysta trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.2). Riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate este cel mai mare la primele două perfuzii administrate; cu toate acestea, riscul trebuie luat în considerare la fiecare perfuzie administrată. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu hipersensibilitate semnificativă pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Înainte de administrarea perfuziei cu Benlysta poate fi administrată premedicație, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic. Datele disponibile sunt insuficiente pentru a determina dacă premedicația ar putea reduce frecvența sau severitatea reacțiilor datorate perfuzării.

În studiile clinice, aproximativ 0,9% dintre pacienți au prezentat reacții severe datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate, acestea incluzând reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Reacțiile datorate perfuzării au apărut mai frecvent în timpul primelor două ședințe de perfuzare și au avut tendință de scădere o dată cu perfuzările ulterioare (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării perfuziei sau în ziua următoare, și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie să fie prezentat pacientului de fiecare dată când i se administrează Benlysta (vezi pct. 4.2).

De asemenea, au fost observate reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat și au inclus simptome ca erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, mialgie, cefalee și edem facial.

Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor, incluzând infecții oportuniste. Au fost raportate infecții severe, incluzând cazuri letale, la pacienții cu LES cărora li se administrase terapie imunosupresoare, incluzând belimumab (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu infecții cronice sau severe sau cu antecedente de infecții recurente. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând belimumab, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată în cazul administrării tratamentului cu Benlysta pentru LES. Medicii trebuie să fie atenți în special la simptomele sugestive de LMP pe care pacienții nu le-ar putea remarca (de exemplu semne sau simptome cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru oricare dintre aceste semne sau simptome noi sau care se înrăutățesc, și dacă apar astfel de semne/simptome, trebuie luate în considerare consultarea pacientului de către un medic neurolog și măsuri corespunzătoare de diagnosticare a LMP. Dacă se suspectează LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor ulterioare până când se exclude diagnosticul de LMP.

Imunizare

Vaccinurile vii nu trebuie administrate cu 30 de zile înainte de, sau concomitent cu administrarea Benlysta, datorită faptului că siguranța clinică nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date cu privire la transmiterea secundară a infecției de la persoane cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienți cărora li se administrează Benlysta.

Datorită mecanismului său de acțiune, belimumab poate interfera cu răspunsul la imunizări. Cu toate acestea, într-un studiu restrâns de evaluare a răspunsului la un vaccin pneumococic cu 23 de valențe, răspunsurile imune globale la diferite serotipuri au fost similare la pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament imunosupresor standard la momentul vaccinării. Nu există date suficiente pentru a trage concluzii cu privire la răspunsul la alte vaccinuri.

Date limitate sugerează că Benlysta nu afectează semnificativ capacitatea de menținere a unui răspuns imun protector la imunizările realizate înainte de administrarea Benlysta. Într-un substudiu, s-a dovedit că un grup mic de pacienți care au fost vaccinați anterior împotriva tetanosului, infecțiilor pneumococice sau gripei au menținut titruri protectoare după tratamentul cu Benlysta.

Afecțiuni limfoproliferative și maligne

Medicamentele imunomodulatoare, incluzând belimumab, pot crește riscul de malignitate. Se recomandă precauție atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu belimumab la pacienți cu antecedente de afecțiuni maligne sau când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienți cu afecțiuni maligne în dezvoltare. Nu au fost studiați pacienți care au avut tumori maligne în ultimii 5 ani, cu excepția celor cu cancer de piele cu celule bazale sau scuamoase sau cu cancer de col uterin, care au fost complet extirpate chirurgical sau tratate în mod corespunzător.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Benlysta la femeile gravide sunt limitate. Nu s-au efectuat studii specifice. Pe lângă efectul farmacologic așteptat, și anume reducerea numărului de limfocite B, studiile la maimuțe nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Benlysta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Benlysta se excretă în laptele uman sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. Totuși, belimumab a fost detectat în laptele femelelor de maimuță la care a fost administrat în doză de 150 mg/kg la intervale de 2 săptămâni.

Datorită faptului că anticorpii materni (IgG) se excretă în lapte, este recomandată luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Benlysta, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele belimumab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod specific în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale Benlysta, nu se anticipează efecte negative asupra acestor tipuri de activități. Starea clinică a subiectului și profilul reacțiilor adverse la Benlysta trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilități motori sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării Benlysta la pacienți cu LES a fost evaluată în 3 studii controlate placebo. Datele descrise mai jos reflectă expunerea la Benlysta administrat în doză de 10 mg/kg la 674 de pacienți cu LES, incluzând 472 de pacienți pentru care expunerea la Benlysta a fost de cel puțin 52 de săptămâni. La câțiva pacienți, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

Pacienților li s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg intravenos, pe parcursul unei perioade de 1 oră, în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile, pentru o perioadă de timp de 52 de săptămâni.

La majoritatea pacienților s-a administrat concomitent, de asemenea, unul sau mai multe din următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul LES: corticosteroizi, medicamente imunomodulatoare, antimalarice, antiinflamatoare nesteroidiene.

Reacții adverse au fost raportate la 93% dintre pacienții aflați sub tratament cu Benlysta și la 92% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cel mai frecvent raportate reacții adverse ($\geq 10\%$ dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu $\geq 1\%$ mai mare decât placebo) au fost greața, diareea și febra. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta, cât și pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt listate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, cistită
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate*
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică, angioedem
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate perfuzării*, febră

*"Reacțiile de hipersensibilitate" se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile datorate perfuzării” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Datorită

suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile datorate perfuzării.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate: Incidența reacțiilor datorate perfuzării și a reacțiilor de hipersensibilitate care apar în timpul sau în ziua administrării perfuziei a fost de 17% în grupul la care s-a administrat Benlysta și 15% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului. În general, aceste reacții au fost observate în ziua administrării perfuziei, dar reacțiile acute de hipersensibilitate pot să apară, de asemenea, și în ziua următoare. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative, pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Infecții: Incidența globală a infecțiilor a fost de 70% în grupul la care s-a administrat Benlysta și 67% în grupul la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% din pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost nasofaringită, bronșită, faringită, cistită și gastroenterită virală. Infecții severe au apărut la cel puțin 5% dintre pacienții aflați sub tratament cu Benlysta sau cu placebo. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,6% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienți la care s-a administrat Benlysta au fost raportate infecții oportuniste. Unele infecții au fost severe sau letale.

Leucopenie: Incidența leucopeniei raportată ca un eveniment advers a fost de 4% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

Tulburări psihice: Insomnia a apărut la 7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat Benlysta și la 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Depresia a fost raportată la 5% și la 4% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat Benlysta și, respectiv, placebo.

Tulburări gastro-intestinale: Pacienții obezi [Indice de masă corporală (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$] aflați sub tratament cu Benlysta au raportat frecvențe mai mari de apariție pentru greață, vărsături și diaree comparativ cu placebo, și comparativ cu pacienții cu greutate normală (IMC $\geq 18,5$ până la $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Niciunul dintre aceste evenimente gastro-intestinale apărute la pacienții obezi nu a fost sever.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul cu Benlysta este limitată. Reacțiile adverse raportate în asociere cu cazuri de supradozaj au fost aceleași cu cele așteptate în urma administrării belimumab.

La subiecți umani au fost administrate prin perfuzie intravenoasă două doze de până la 20 mg/kg, la interval de 21 zile, fără a se observa creșterea incidenței sau severității reacțiilor adverse comparativ cu dozele de 1, 4 sau 10 mg/kg.

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze în mod adecvat îngrijiri corespunzătoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare selective, cod ATC: L04AA26

Mecanism de acțiune

Benlysta este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimulatoră a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Benlysta blochează legarea BLyS solubil, care este un factor de supraviețuire al limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Benlysta nu se leagă direct de limfocitele B, dar prin legarea de BLyS, Benlysta inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline.

Valorile BLyS sunt crescute la pacienții cu LES și alte boli autoimune. Există o legătură între valorile BLyS și activitatea bolii LES. Contribuția relativă a valorilor BLyS la fiziopatologia LES nu este pe deplin înțeleasă.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice au fost observate modificări ale markerilor biologici. La pacienții cu hipergamaglobulinemie, normalizarea valorilor IgG a fost observată până la săptămâna 52 la 49% și, respectiv 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, respectiv placebo.

La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc, la 16% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta testele pentru anticorpii ADNdc au devenit negative comparativ cu 7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, până la săptămâna 52.

La pacienții cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 38% și la 44% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17% și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Dintre anticorpii anti-fosfolipidici, doar anticorpul anti-cardiolipinic a fost cuantificat. Pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgA, la săptămâna 52 a fost observată o reducere de 37% ($p=0,0003$), pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgG la săptămâna 52 a fost observată o reducere de 26% ($p=0,0324$) și pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgM a fost observată o reducere de 25% ($p=0,46$, NS).

Modificările valorilor limfocitelor B (inclusiv limfocite B naive, de memorie și activate, precum și plasmocite) și a imunoglobulinelor IgG apărute la pacienți în timpul administrării belimumab intravenos au fost urmărite într-un studiu de extensie de lungă durată, necontrolat. După 7 ani și jumătate de tratament (inclusiv studiul inițial de 72 de săptămâni) a fost observată o scădere substanțială și constantă în diferite subseturi ale limfocitelor B, conducând la o reducere a valorilor mediane de 87% ale limfocitelor B naive, 67% în cazul limfocitelor B de memorie, 99% în cazul limfocitelor B activate și o reducere a valorii mediane a plasmocitelor de 92%, după mai mult de 7 ani de tratament. După aproximativ 7 ani, a fost observată o reducere de 28% a valorii mediane a concentrației de IgG, cu 1,6% dintre subiecți la care s-a înregistrat o scădere a concentrației de IgG sub 400 mg /dl. În decursul studiului, incidența evenimentelor adverse raportate a rămas în general stabilă sau a scăzut.

Imunogenitate

Sensibilitatea analizei pentru anticorpi neutralizanți și pentru anticorpi nespecifici anti-medicament (ADA – Anti-drug antibody) este limitată de prezența medicamentului activ în probele colectate. Prin urmare nu se cunoaște apariția exactă la populația studiată a anticorpilor neutralizanți și a anticorpilor nespecifici anti-medicament.

În cele două studii de fază III, 4 din 563 de pacienți (0,7%) din grupul la care s-a administrat 10 mg/kg și 27 din 559 de pacienți (4,8%) din grupul la care s-a administrat 1 mg/kg au fost testați pozitivi pentru prezența persistentă a anticorpilor anti-belimumab.

Dintre subiecții persistent pozitivi din studiile de fază III, 1/10 (10%), 2/27 (7%) și 1/4 (25%) dintre subiecții incluși în grupul tratat cu placebo, respectiv grupul tratat cu 1 mg/kg și grupul tratat cu 10 mg/kg, au avut reacții datorate perfuzării în ziua administrării dozei; aceste reacții datorate perfuzării au fost toate non-severe și ușoare până la moderate ca severitate. Câțiva pacienți cu ADA au raportat evenimente adverse grave/severe. Frecvențele de apariție ale reacțiilor datorate perfuzării apărute la subiecții persistent pozitivi au fost comparabile cu frecvențele de apariție ale acestor reacții la pacienții ADA-negativi astfel: 75/552 (14%), 78/523 (15%) și 83/559 (15%) din grupul la care s-a administrat placebo, respectiv grupul la care s-a administrat 1 mg/kg și grupul la care s-a administrat 10 mg/kg.

Eficacitate clinică și siguranță

Eficacitatea Benlysta a fost evaluată în 2 studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la 1684 de pacienți cu un diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ale American College of Rheumatology. Pacienții aveau boală LES activă, definită cu un scor SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 6 și cu rezultate pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-nucleari (ANA - anti-nuclear antibody) (titrul ANA $\geq 1:80$ și/sau anti-ADNdc pozitivi [≥ 30 unități/ml]) la momentul includerii. Pacienții aveau un regim terapeutic stabil pentru LES, constând din (medicație unică sau în asociere): corticosteroizi, antimalarice, AINS sau alte imunosupresoare. Cele două studii au fost similare ca design, cu excepția faptului că BLISS-76 a fost un studiu cu durată de 76 de săptămâni și BLISS-52 a fost un studiu cu durată de 52 de săptămâni. În ambele studii criteriul principal de eficacitate a fost evaluat la 52 de săptămâni.

Au fost excluși din studiu pacienții care aveau nefrită lupică activă severă sau lupus activ sever al sistemului nervos central (SNC).

BLISS-76 a fost condus în principal în America de Nord și în Europa de Vest. Medicamentele de fond au inclus corticosteroizi (76%; 46% cu doze $>7,5$ mg/zi), imunosupresoare (56%) și antimalarice (63%).

BLISS-52 a fost condus în principal în America de Sud, Europa de Est, Asia și Australia. Medicamentele de fond au inclus corticosteroizi (96%; 69% cu doze $>7,5$ mg/zi), imunosupresoare (42%) și antimalarice (67%).

La momentul includerii în studiu, 52% dintre pacienți aveau un grad înalt de activitate a bolii (scor SELENA SLEDAI ≥ 10), 59% dintre pacienți prezentau afectare cutaneo-mucoasă, 60% prezentau afectare musculo-scheletală, 16% prezentau afectare hematologică, 11% prezentau afectare renală și 9% prezentau afectare vasculară (scor BILAG A sau B la momentul includerii în studiu).

Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus (SLE Responder Index = Indice de răspuns al LES) care a definit răspunsul prin îndeplinirea fiecăruia din următoarele criterii la săptămâna 52 comparativ cu momentul includerii în studiu:

- reducerea scorului SELENA-SLEDAI cu ≥ 4 -puncte, și
- niciun scor nou British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A sau două scoruri noi BILAG B, și
- fără înrăutățire (creștere $>0,30$ puncte) a scorului Physician's Global Assessment (PGA).

Indicele de răspuns al LES măsoară îmbunătățirea activității bolii LES, neînsoțită de înrăutățire la nivelul oricăror sisteme și organe sau a stării generale a pacientului.

Tabel 1: Rata de răspuns la săptămâna 52

Răspuns	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 și BLISS-52 – date combinate	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Indicele de răspuns al LES	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferența observată vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Risc relativ estimat (odds ratio) (Î 95%) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Componente ale indicelui de răspuns al LES						
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Procentul de pacienți fără înrăutățire conform indicelui BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Procentul de pacienți fără înrăutățire conform PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

* plus terapie standard / îngrijire standard

Într-o analiză combinată a celor două studii, procentul pacienților la care se administrau >7,5 mg/zi prednison (sau echivalent) la momentul includerii în studiu, și a căror doză medie de corticosteroizi a fost redusă cu cel puțin 25% până la o doză de prednison echivalentă cu $\leq 7,5$ mg/zi în intervalul dintre săptămâna 40 și săptămâna 52, a fost de 17,9% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 12,3% în grupul la care s-a administrat placebo (p=0,0451).

Puseurile de activitate ale LES au fost definite prin Indicele modificat SELENA SLEDAI pentru puseuri LES (modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index). Durata medie până la primul puseu a fost prelungită în grupul combinat la care s-a administrat belimumab comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (110 zile vs 84 zile, rata de risc=0,84, p=0,012). Puseuri severe au fost observate la 15,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 23,7% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată tratament vs placebo = -8,1%; rata de risc=0,64, p=0,0011).

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește starea de oboseală extremă comparativ cu placebo, măsurată conform scorului FACIT-Scala oboselii (FACIT-Fatigue), în analiza combinată.

Modificarea medie a scorului la săptămâna 52 față de momentul includerii în studiu este semnificativ mai mare pentru Benlysta comparativ cu placebo (4,70 vs 2,46, $p=0,0006$).

Analiza univariabilă și multivariabilă a criteriului final principal de evaluare în subgrupurile pre-specificate a demonstrat că cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu grad mare de activitate a bolii, incluzând pacienți cu scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 , pacienți care necesită steroizi pentru controlul bolii și pacienți cu valori scăzute ale complementului seric.

Analiza post-hoc a identificat subgrupuri care au avut un răspuns ridicat, cum sunt acei pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și cu anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, vezi Tabelul 2. Dintre acești pacienți, 64,5% au avut scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 la momentul includerii în studiu.

Tabel 2: Pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la includerea în studiu

Subgrup	Anti-ADNdc pozitivi ȘI valori scăzute ale complementului seric	
BLISS-76 și BLISS-52 – date combinate	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
SRI – rata de răspuns la săptămâna 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		19,8
SRI – rata de răspuns (excluzând modificările valorilor complementului seric și anticorpilor anti-ADNdc) la săptămâna 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		17,3
Puseuri severe de boală de-a lungul a 52 de săptămâni		
Pacienți care au avut un puseu sever (%)	29,6	19,0
Diferența observată tratament vs placebo (%)		10,6
Intervalul de timp până la un puseu sever [Rata de risc (ÎI 95%)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducerea dozei de prednison cu $\geq 25\%$ față de momentul includerii în studiu până la $\leq 7,5$ mg/zi între săptămâna 40 și săptămâna 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		6,3
Îmbunătățirea scorului FACIT-Scala oboselii față de momentul includerii în studiu la săptămâna 52 (media)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferența observată tratament vs placebo (diferența medie)		2,21
Doar studiul BLISS-76	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
SRI – rata de răspuns la săptămâna 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		12,1

* Dintre pacienții cu doză de prednison >7,5 mg/zi la momentul includerii

Vârstă și rasă

În studiile clinice controlate au fost înrolați prea puțini pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani sau de rasă neagră/afro-americieni, pentru a putea trage concluzii semnificative cu privire la efectul vârstei sau rasei asupra rezultatelor clinice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Benlysta la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în LES (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici prezentați mai jos se bazează pe parametrii populaționali estimați pentru 563 de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg în două studii clinice de fază III.

Absorbție

Benlysta este administrat prin perfuzie intravenoasă. Concentrațiile serice maxime de belimumab au fost în general observate la finalizarea perfuzării sau la scurt timp după aceasta. Concentrația serică maximă a fost de 313 $\mu\text{g/ml}$ (intervalul: 173-573 $\mu\text{g/ml}$) bazată pe simularea profilului concentrație-timp, utilizând valorile parametrilor obișnuiți ale modelului farmacocinetic populațional.

Distribuție

Belimumab s-a distribuit la țesuturi, cu un volum global de distribuție de 5,29 litri.

Metabolizare

Belimumab este o proteină a cărei cale metabolică așteptată este degradarea până la peptide de dimensiuni mici și aminoacizi individuali de către enzime proteolitice larg răspândite. Nu au fost efectuate studii clasice de metabolizare.

Eliminare

Concentrațiile serice de belimumab au scăzut bi-exponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 1,75 zile și timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 19,4 zile. Clearance-ul sistemic a fost de 215 ml/zi (interval: 69-622 ml/zi).

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți: Nu sunt disponibile informații cu privire la pacienții copii și adolescenți.

Vârstnici (cu vârsta mai mare de sau egală cu 65 de ani): Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți vârstnici. Per ansamblu, în cadrul populației de studiu cu LES, cu administrare intravenoasă de belimumab, vârsta nu a afectat expunerea la belimumab în analiza farmacocinetică populațională. Cu toate acestea, dat fiind numărul mic de subiecți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, un efect al vârstei nu poate fi exclus în totalitate.

Insuficiență renală: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii Benlysta. În timpul dezvoltării clinice, Benlysta a fost studiat la pacienți cu LES și cu insuficiență renală (261 de subiecți cu insuficiență renală moderată, clearance al creatininei ≥ 30 și < 60 ml/min; 14 subiecți cu insuficiență renală severă, clearance al creatininei ≥ 15 și < 30 ml/min). Reducerea clearance-ului sistemic estimată prin modelul farmacocinetic populațional la pacienți cu valori medii pentru fiecare din categoriile de insuficiență renală raportate la pacienți cu clearance mediu al creatininei din analiza farmacocinetică populațională (79,9 ml/min) a fost de 1,4% în cazul insuficienței renale ușoare (75 ml/min), de 11,7% în cazul insuficienței renale moderate (45 ml/min) și de 24,0% în cazul insuficienței renale severe (22,5 ml/min). Deși proteinuria (≥ 2 g/zi) a crescut clearance-ul belimumab, iar scăderea clearance-ului creatininei a scăzut clearance-ul belimumab, aceste efecte s-au situat în intervalul de variabilitate așteptat. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței hepatice asupra farmacocineticii belimumab. Moleculele de tip IgG1, ca de exemplu belimumab, sunt catabolizate de enzime proteolitice larg răspândite, a căror prezență nu este limitată la nivelul țesutului hepatic, fiind puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării belimumab.

Greutatea corporală/IMC:

Stabilirea dozei de belimumab în funcție de greutate determină expunerea redusă în cazul pacienților subponderali (IMC <18,5) și expunere crescută în cazul pacienților obezi (IMC ≥30). Modificările dependente de IMC ale expunerii nu au dus la modificări corespundente ale eficacității. Expunerea crescută în cazul pacienților obezi la care se administrează 10 mg/kg belimumab nu a determinat o creștere globală a frecvențelor evenimentelor adverse sau a evenimentelor adverse severe comparativ cu subiecții obezi cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, s-a observat că greața, vărsăturile și diareea au apărut cu frecvențe mai mari la pacienții obezi. Niciuna dintre aceste evenimente gastro-intestinale observate la pacienții obezi nu au fost severe.

Nu se recomandă ajustarea dozei la subiecții subponderali sau obezi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La maimuțe, administrarea intravenoasă și subcutanată a determinat reducerea preconizată a numărului de limfocite B în circulația periferică și în țesuturile limfoide, fără rezultate toxicologice asociate.

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori maximul de expunere clinică umană anticipat) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu Benlysta nefiind asociat cu efecte nocive directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea dezvoltării sau teratogenitate. Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ 1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

Efectele asupra fertilității la masculi sau femele de maimuțe au fost evaluate în studiile privind toxicitatea după doze repetate cu o durată de 6 luni în care belimumab a fost administrat în doze de până la, și inclusiv, 50 mg/kg. Nu au fost observate modificări legate de tratament la nivelul organelor reproducătoare masculine și feminine ale animalelor mature din punct de vedere sexual. O simplă evaluare a ciclurilor menstruale la femele nu a demonstrat nicio modificare legată de tratamentul cu belimumab.

Deoarece belimumab este un anticorp monoclonal, nu au fost efectuate studii de genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau studii de fertilitate (la masculi sau femele).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)

Citrat de sodiu (E331)

Zahăr

Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Belimumab nu este compatibil cu glucoză 5%.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

5 ani.

Soluția reconstituită

După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, soluția reconstituită, dacă nu este utilizată imediat, trebuie să fie protejată de lumina directă a soarelui și păstrată la frigider la 2°C - 8°C.

Soluția perfuzabilă reconstituită și diluată

Soluția de Benlysta diluată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat poate fi păstrată la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Timul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip I (capacitate 5 ml), închise cu un dop din cauciuc clorobutlic siliconat și cu un sigiliu din aluminiu, conținând 120 mg pulbere.

Cutie cu: 1 flacon

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip I (capacitate 20 ml), închise cu un dop din cauciuc clorobutlic siliconat și cu un sigiliu din aluminiu, conținând 400 mg pulbere.

Cutie cu: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 120 mg

Reconstituirea

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10-15 minute la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 120 mg este reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C - 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute.

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit pentru maxim 30 de minute.

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

După reconstituire, un volum de 1,5 ml (ceea ce corespunde la 120 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon.

Diluarea

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 400 mg

Reconstituirea

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10-15 minute la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 400 mg este reconstituit cu 4,8 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C - 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute.

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit pentru maxim 30 de minute.

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

După reconstituire, un volum de 5 ml (ceea ce corespunde la 400 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon.

Diluarea

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

Modul de administrare

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

Benlysta nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică sau biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a Benlysta cu alte medicamente.

Nu au fost observate incompatibilități ale Benlysta cu pungile din clorură de polivinil sau din poliiolefină.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Limited

980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/001
EU/1/11/700/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, măsurile detaliate mai jos:

Descriere	Data de finalizare
DAPP trebuie să furnizeze raportul privind un studiu de siguranță, cu o durată de 1 an, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de amploare mare, pe baza unui protocol agreat cu CHMP. Studiul va evalua incidența mortalității din orice cauze și reacțiile adverse de interes special la pacienți cu lupus eritematos sistemic, pe o perioadă de minimum 1 an. Aceste reacții adverse de interes special includ infecții severe (incluzând infecții oportuniste și LMP non-severe și severe), afecțiuni maligne (incluzând cancerul de piele non-melanom), reacții severe de hipersensibilitate și reacții datorate perfuzării și tulburări psihice severe, incluzând tulburări ale dispoziției, anxietate și suicid. DAPP trebuie să furnizeze, de asemenea, un raport privind un studiu de siguranță pe termen lung, controlat, în care toți pacienții sunt urmăriți pentru o perioadă de minimum 5 ani, pe baza unui protocol agreat cu CHMP. Registrul de siguranță va evalua incidența mortalității din orice cauze și reacțiile adverse de interes special la pacienți cu lupus eritematos sistemic. Aceste reacții adverse de interes special includ infecții severe (incluzând infecții oportuniste și LMP), tulburări psihice severe selectate și afecțiuni maligne (incluzând cancerul de piele non-melanom).	31 decembrie 2019 28 februarie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belimumab 120 mg (80 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr, polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belimumab 400 mg (80 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr, polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**120 mg ETICHETĂ DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Belimumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

120 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**400 mg ETICHETĂ DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ****12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Belimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

Benlysta este un medicament utilizat pentru a trata lupusul (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard.

Lupusul este o boală în care sistemul imunitar (sistemul care luptă împotriva infecțiilor) vă atacă propriile celule și țesuturi, cauzând inflamație și leziuni ale organelor. Aceasta vă poate afecta aproape orice organ al corpului și se presupune că implică un tip de celule albe din sânge numite limfocite B.

Benlysta conține belimumab (un anticorp monoclonal). Acesta reduce numărul de limfocite B din sângele dumneavoastră prin blocarea acțiunii BLyS, o proteină care ajută ca limfocitele B să trăiască mai mult și care se găsește în cantități mari la persoanele cu lupus.

Vi se va administra Benlysta precum și tratamentul dumneavoastră obișnuit pentru lupus.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Benlysta

Nu trebuie să vi se administreze Benlysta:

- dacă sunteți **alergic** la belimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)

Consultați-vă cu medicul dumneavoastră dacă aceasta ar putea fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când sunteți tratat cu Benlysta:

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze Benlysta

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă **intenționați să vă vaccinați sau dacă ați fost vaccinat(ă) recent** (în ultimele 30 de zile). Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți **vă afectează rinichii sau sistemul nervos**
- **dacă aveți** HIV sau valori scăzute de imunoglobuline
- dacă aveți, sau dacă ați avut, hepatită B sau C
- dacă ați fost supus unui transplant de organ sau unui transplant de măduvă osoasă sau de celule stem
- dacă ați avut cancer.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații ar putea fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o infecție gravă a creierului și care pune viața în pericol. Riscul ca dumneavoastră să faceți LMP poate fi mai mare dacă vi se administrează medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, incluzând Benlysta.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți pierderi de memorie, tulburări ale gândirii, dificultate la vorbit sau la mers, pierderi ale vederii sau probleme similare a căror durată a fost de câteva zile.

Dacă ați avut aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar orice modificări ale acestor simptome.

Utilizarea altor medicamente și Benlysta

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu ciclofosamidă (un medicament care afectează sistemul dumneavoastră imunitar, utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer și boli autoimune) sau cu un medicament care vă afectează limfocitele B (utilizat pentru a trata cancerul sau bolile inflamatorii). Combinarea unor astfel de medicamente cu Benlysta poate să vă facă sistemul imunitar mai puțin eficient. Aceasta ar putea crește riscul să vă apară o infecție gravă.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, sau dacă începeți să luați unele noi. Aceasta include medicamentele pe care le puteți cumpăra fără o prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

De regulă, nu se recomandă administrarea Benlysta dacă sunteți gravidă.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta.
- **Dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește să nu rămâneți gravidă, folosiți o metodă eficientă de contracepție** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta și apoi pentru încă cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.
- **Dacă rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu Benlysta**, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă alăptați

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.** Este posibil ca Benlysta să treacă în lapte. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta în timp ce alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște efectul Benlysta asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benlysta are un conținut redus de sodiu

Benlysta conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

3. Cum se utilizează Benlysta

O asistentă medicală sau un medic vă vor administra Benlysta sub formă de picătură cu picătură într-o venă (perfuzie intravenoasă) pe durata unei ore.

Medicul dumneavoastră va decide asupra dozei corecte în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 10 mg pentru fiecare kilogram (kg) al corpului dumneavoastră.

De obicei vi se va administra Benlysta în prima zi a tratamentului și apoi din nou după 14 și după 28 de zile mai târziu. După aceasta, Benlysta este administrat de regulă o dată la fiecare 4 săptămâni.

Medicamente administrate înaintea unei perfuzii

Medicul dumneavoastră poate decide ca înaintea administrării Benlysta să vă administreze medicamente care ajută la reducerea oricăror reacții datorate perfuzării. Acestea pot include un tip de medicament numit anti-histaminic și un medicament pentru a preveni creșterea temperaturii. Veți fi urmărit îndeaproape și dacă veți avea orice reacții, acestea vor fi tratate.

Întreruperea tratamentului cu Benlysta

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții de hipersensibilitate și reacții datorate perfuzării

Benlysta poate cauza o reacție ca urmare a administrării perfuziei sau o reacție alergică (hipersensibilitate). Acestea pot afecta 1 până la 10 persoane din 100, și ocazional pot fi severe, și pot pune viața în pericol. Aceste reacții apar cel mai probabil în ziua administrării sau în ziua următoare administrării, primului sau celui de-al doilea tratament cu Benlysta.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate perfuzării, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la secția de urgențe a celui mai apropiat spital:

- umflarea feței, buzelor, gurii sau limbii
- respirație șuierătoare (wheezing), dificultăți în respirație sau scurtarea respirației
- erupție trecătoare pe piele
- umflături la nivelul pielii însoțite de mâncărime sau urticarie

Reacții adverse pot apărea și mai târziu după administrarea Benlysta, în general după 5-10 zile de la administrarea unei doze și includ o asociere de simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și/sau umflarea feței.

Dacă manifestați aceste simptome, în special dacă manifestați o asociere de asemenea simptome, spuneți medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale.

Infecții

Benlysta poate cauza infecții care pot fi de diferite tipuri, incluzând infecție la nivelul pieptului, infecție la nivelul rinichilor, infecție la nivelul nasului și gâtului, infecție intestinală, etc. Acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de persoane, pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:

- febră
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de persoane:

- infecții bacteriene, cum sunt infecții la nivelul pieptului sau vezicii urinare
- senzație de rău, diaree.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta 1 până la 10 din 100 de persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- scăderea numărului de celule albe din sânge
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- insomnie, depresie.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- reacții alergice severe, uneori însoțite de umflarea feței sau a gurii, determinând dificultăți în respirație
- umflarea feței, buzelor și limbii
- erupție trecătoare pe piele
- umflături la nivelul pielii însoțite de mâncărime sau urticarie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benlysta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benlysta

- Substanța activă este belimumab.
Fiecare flacon de capacitate 5 ml conține belimumab 120 mg.
Fiecare flacon de capacitate 20 ml conține belimumab 400 mg.
După reconstituire, soluția conține belimumab 80 mg per ml.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr și polisorbat 80.

Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului

Benlysta se prezintă ca o pulbere de culoare albă până la aproape albă pentru soluție perfuzabilă, ambalată într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc siliconat și cu un sigiliu din aluminiu.

În fiecare cutie există 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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 Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel:+ 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

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 (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare – reconstituire, diluare și administrare

1) Cum să reconstituiți Benlysta

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10-15 minute la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

ATENȚIONARE: Pulberea din flacoanele de capacitate 5 ml și de capacitate 20 ml se reconstituie cu volume diferite de diluent, a se vedea mai jos:

Flacon a 120 mg

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 120 mg este reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Flacon a 400 mg

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 400 mg este reconstituit cu 4,8 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Cantitatea de Benlysta	Capacitatea flaconului	Volumul de diluent	Concentrația finală
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C – 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute. Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit pentru maxim 30 de minute.

2) Înainte de diluarea Benlysta

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

Flacon a 120 mg

După reconstituire, un volum de 1,5 ml (ceea ce corespunde la 120 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon de capacitate 5 ml.

Flacon a 400 mg

După reconstituire, un volum de 5 ml (ceea ce corespunde la 400 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon de capacitate 20 ml.

3) Cum să diluați soluția perfuzabilă

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Soluția reconstituită, dacă nu este folosită imediat, trebuie protejată de lumina directă a soarelui și trebuie păstrată la 2°C -8°C. Soluțiile diluate în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat pot fi păstrate la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

4) Cum să administrați soluția diluată

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

Benlysta nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu au fost observate incompatibilități ale Benlysta cu pungile din clorură de polivinil sau din poliolefină.
