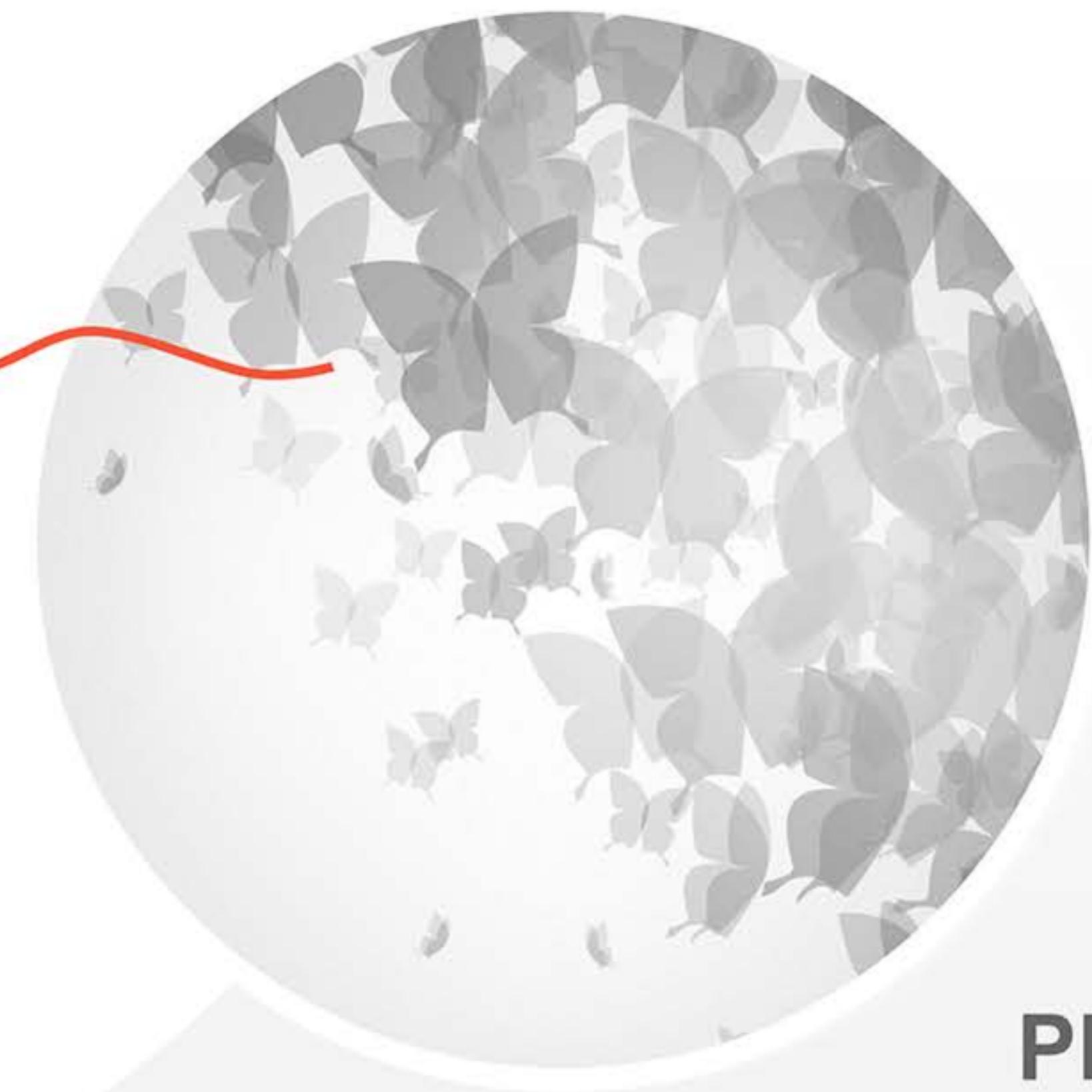




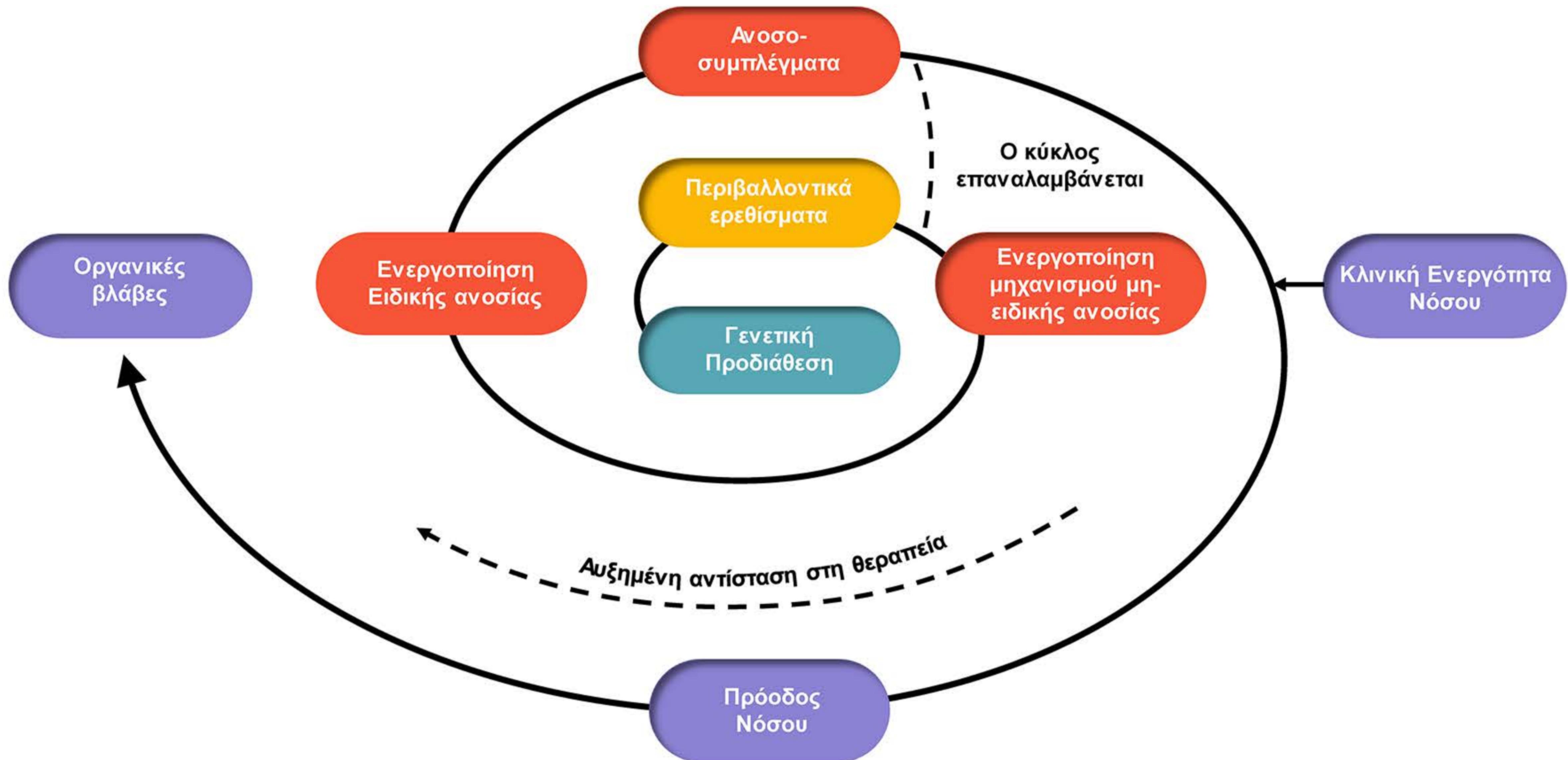
‘Εναρξη βιολογικής θεραπείας στο ΣΕΛ Γιατί και πότε;





Η Παθοφυσιολογία του ΣΕΛ

Μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή





Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ): Μια πολυσυστηματική νόσος με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων

Κυκλοφορικό σύστημα^{1,2}

Περικαρδίτιδα, Ενδοκαρδίτιδα, Μυοκαρδίτιδα,
Αγγειίτιδα, Αθηροσκλήρωση, Θρόμβωση,
Αναιμία, Θρομβοκυτταροπενία
Υπέρταση, Υπεργλυκαιμία, Υπερλιπιδαιμία,
Υποκαλαιαιμία

Δέρμα^{1,2}

Φωτειναισθησία, Δερματικές βλάβες (π.χ.
εξάνθημα πεταλούδας), Τριχόπτωση,
Εξελκώσεις, Φαινόμενο Raynaud's
Υπερμελάγχρωση

Νεφρικό σύστημα^{1,2}

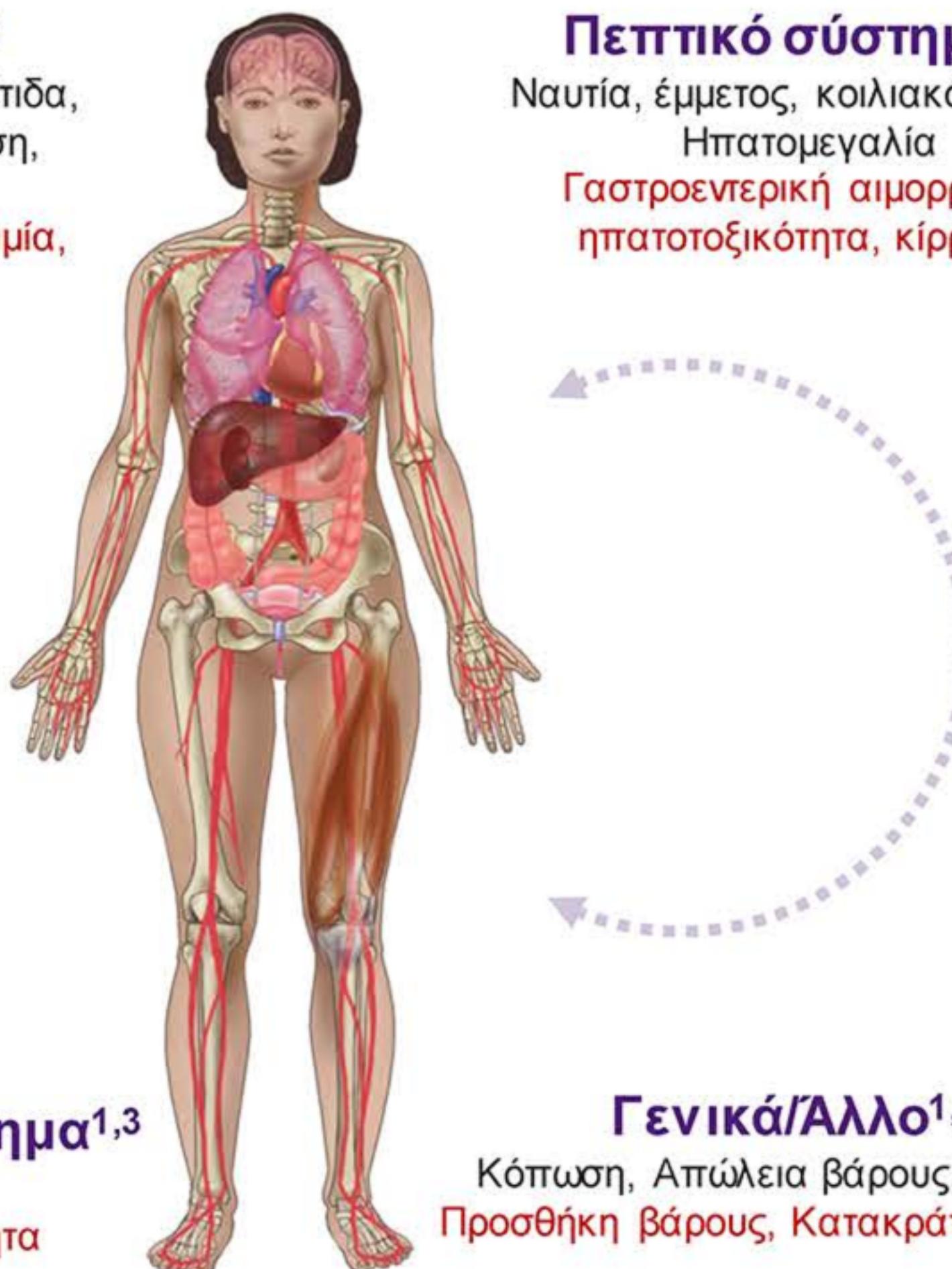
Αιματουρία, Πρωτεΐνουρία, παρουσία
κυλίδρων, Νεφρωσικό σύνδρομο
νεφροτοξικότητα, αιμορραγική κυστίτιδα

Νευρικό σύστημα^{1,2}

Ψύχωση, κρίσεις, Οργανικό ψυχοσύνδρομο,
Νευροπάθειες, Εγκάρσια μυελίτιδα
Εκφύλιση ωχράς κηλίδας, Καταράκτης

Αναπαραγωγικό σύστημα^{1,3}

Μαιευτικές επιπλοκές
Δευτερογενής υπογονμότητα



Πεπτικό σύστημα^{1,2}

Ναυτία, έμμετος, κοιλιακός πόνος,
Ηπατομεγαλία
Γαστροεντερική αιμορραγία,
ηπατοτοξικότητα, κίρρωση

Αιματολογικό σύστημα^{1,2}

Σπληνομεγαλία, Λευκοπενία, Λεμφαδενοπάθεια
Ανοσοκαταστολή, Μυελοκαταστολή, Λοιμώξεις,
Κακοήθεια

Μυοσκελετικό σύστημα^{1,2}

Αρθρίτιδα, Αρθραλγία, Μυοσίτιδα
Οστεοπόρωση, ατροφία μυών, αγγειακή
νέκρωση

Αναπνευστικό σύστημα^{1,2}

Πλευρίτιδα, Πνευμονική υπέρταση,
Παρεγχυματική πνευμονική νόσος
Ίνωση

Γενικά/Άλλο^{1,2}

Κόπωση, Απώλεια βάρους, Πυρετός
Προσθήκη βάρους, Κατακράτηση υγρών

Οργανικό σύστημα

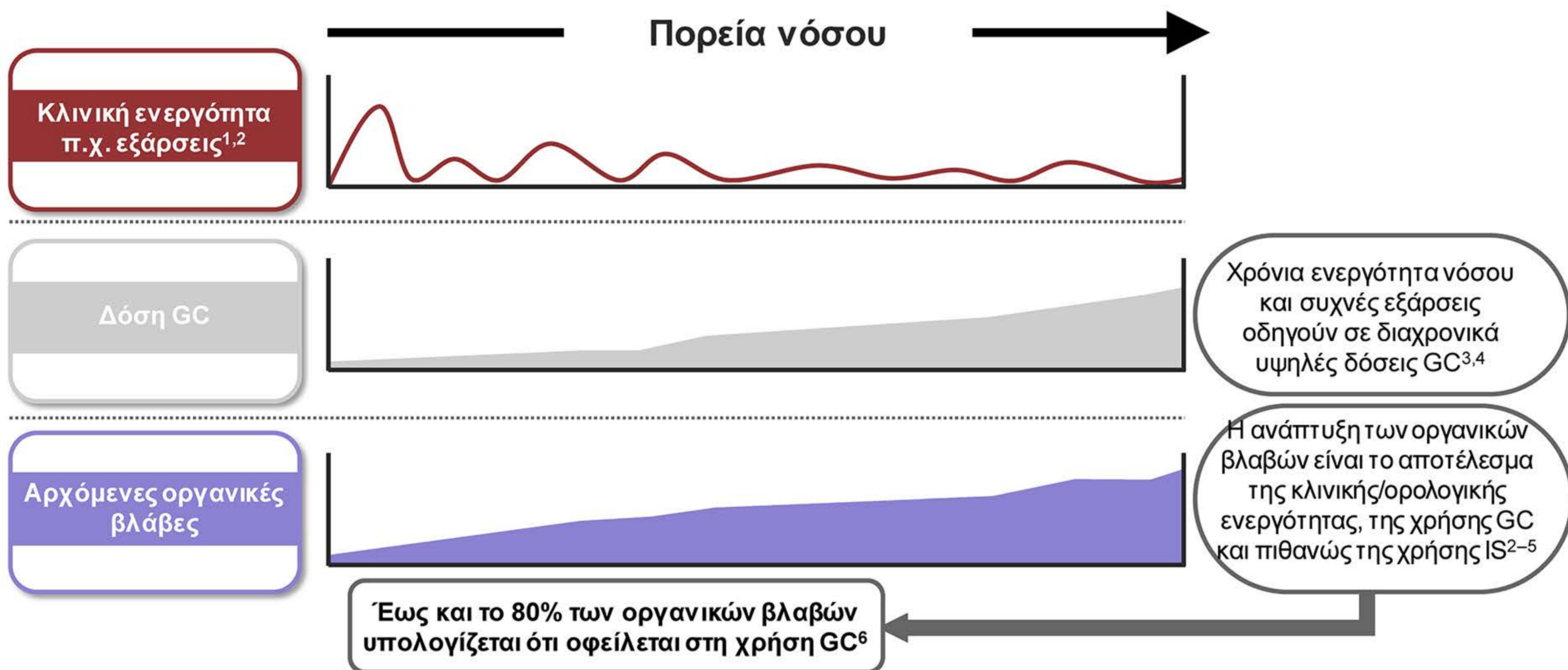
Κλιμκή Εκδήλωση ΣΕΛ

Τοξικότητα σχετιζόμενη με
συγχορηγούμενη θεραπεία

1. ACR Ad hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis Rheum 1999;42:1785–1796; 2. Bertsias G, et al. EULAR textbook on rheumatic diseases 2012. pp. 476–505: BMJ;
3. Clowse MEB. Pregnancy in women with SLE. In Dubois' lupus erythematosus and related syndromes 2013;chapter 36.



Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη και οδηγεί σε συσσώρευση οργανικών βλαβών

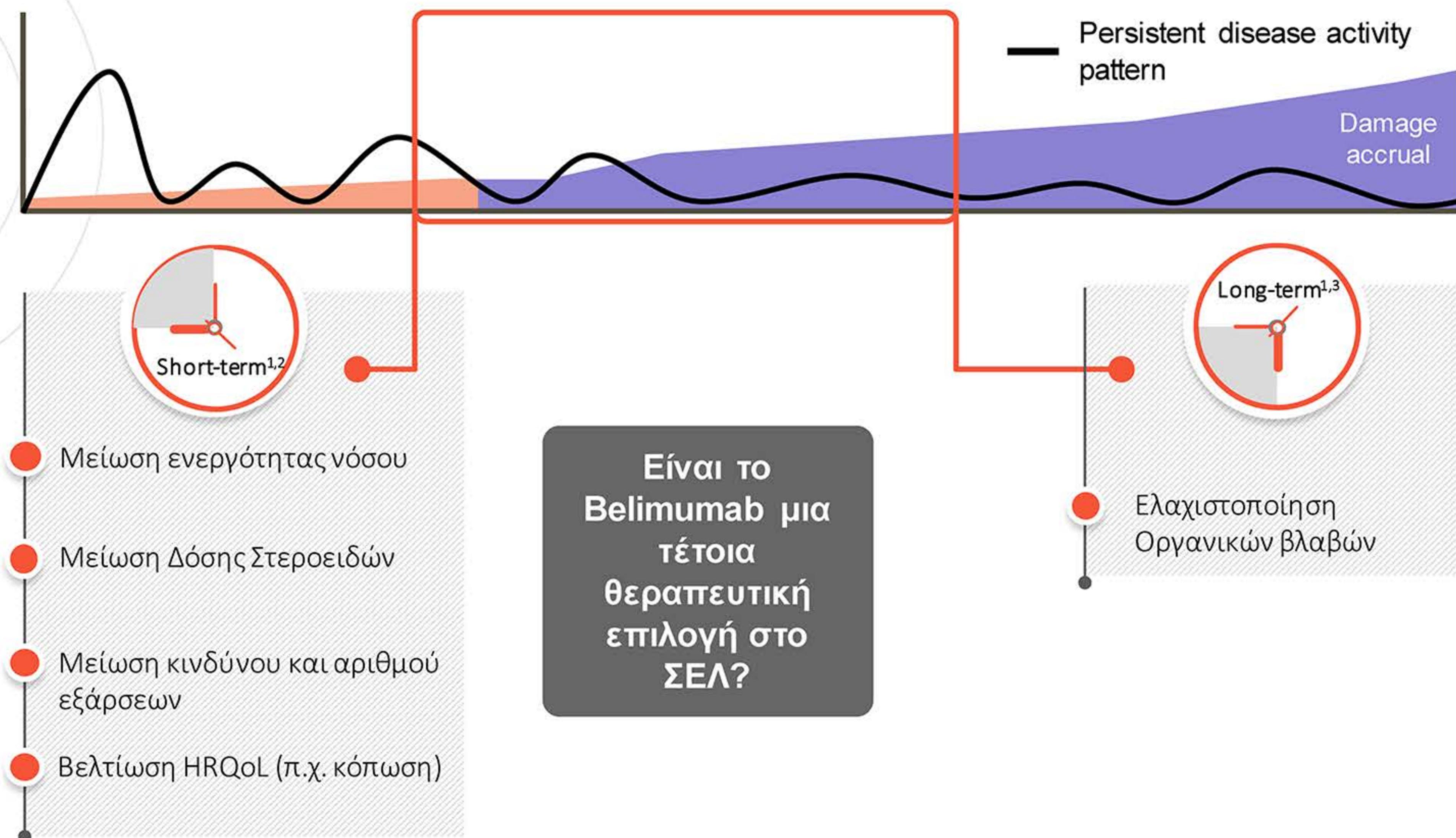


GC = glucocorticoid;
IS = immunosuppressant.

1. Petri M, et al. J Rheumatol 2009;36:2476–2480; 2. Petri M, et al. Arthritis Rheum 2012;64:4021–4028;
3. ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis Rheum 1999;42:1785–1796; 4. Thamer M, et al. J Rheumatol 2009;36:560–564;
5. Legge A, et al. J Rheumatol 2016;43:1050–1056; 6. Gladman DD, et al. J Rheumatol 2003;30:1955–1959.



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



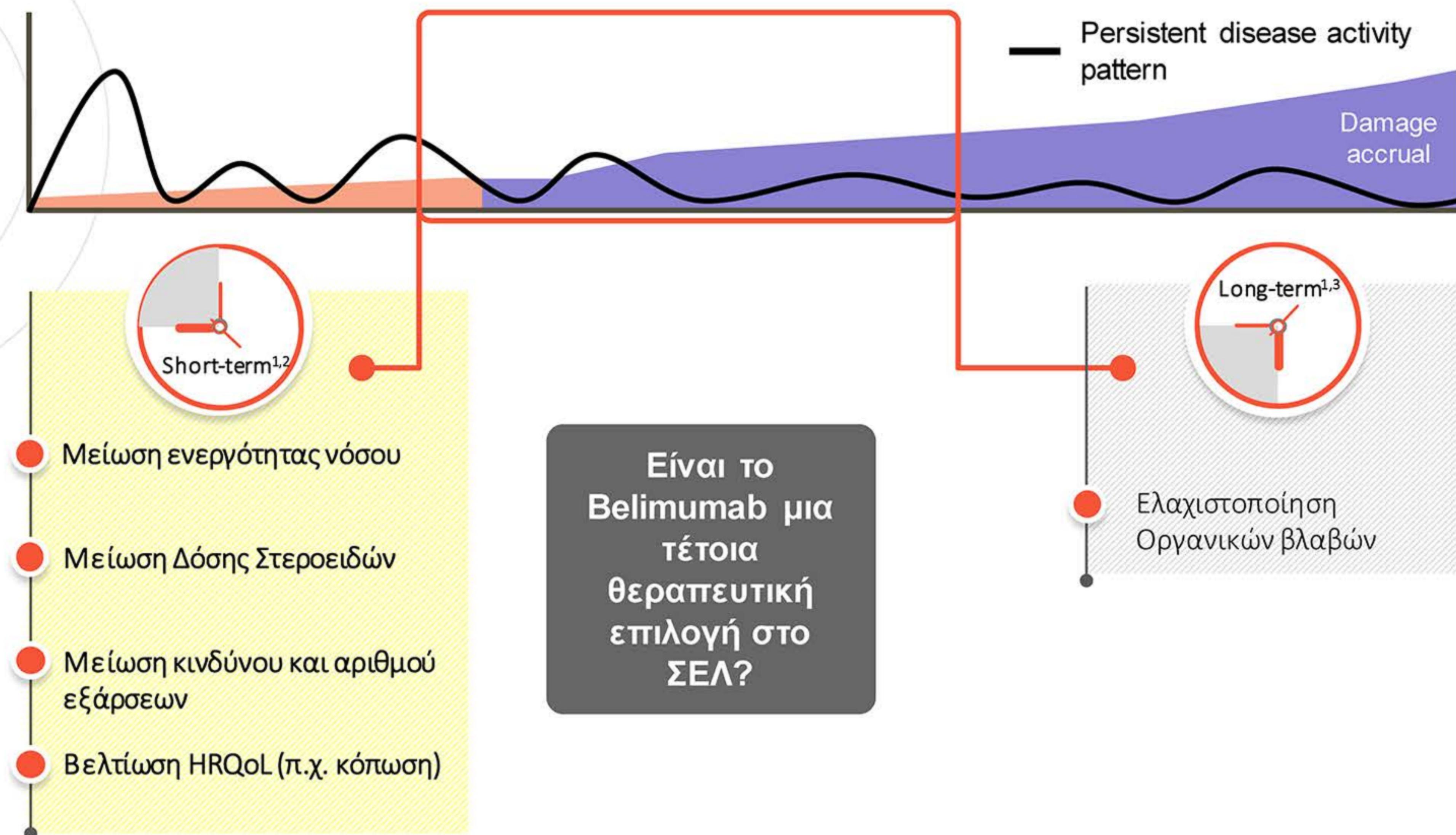
GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



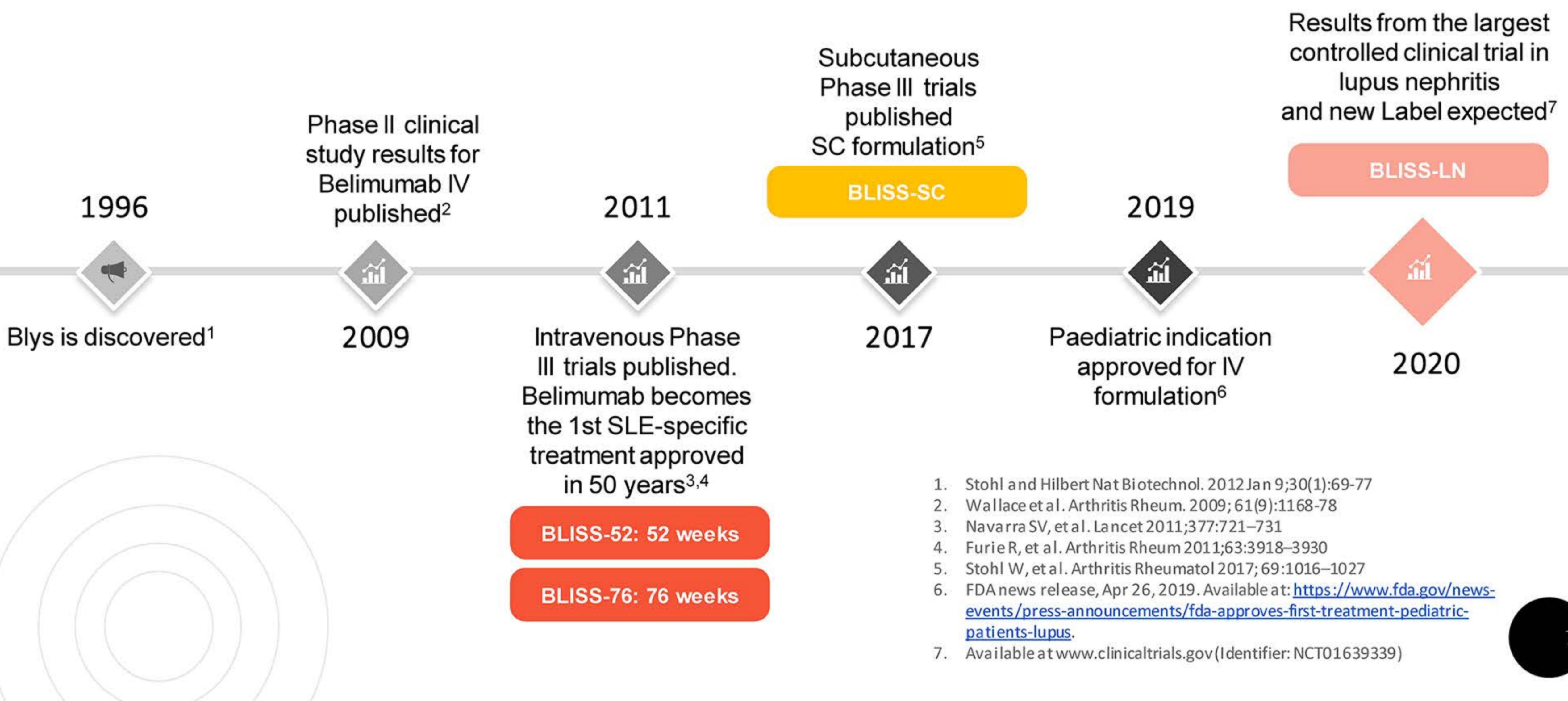
GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



To Ερευνητικό Πρόγραμμα BLISS





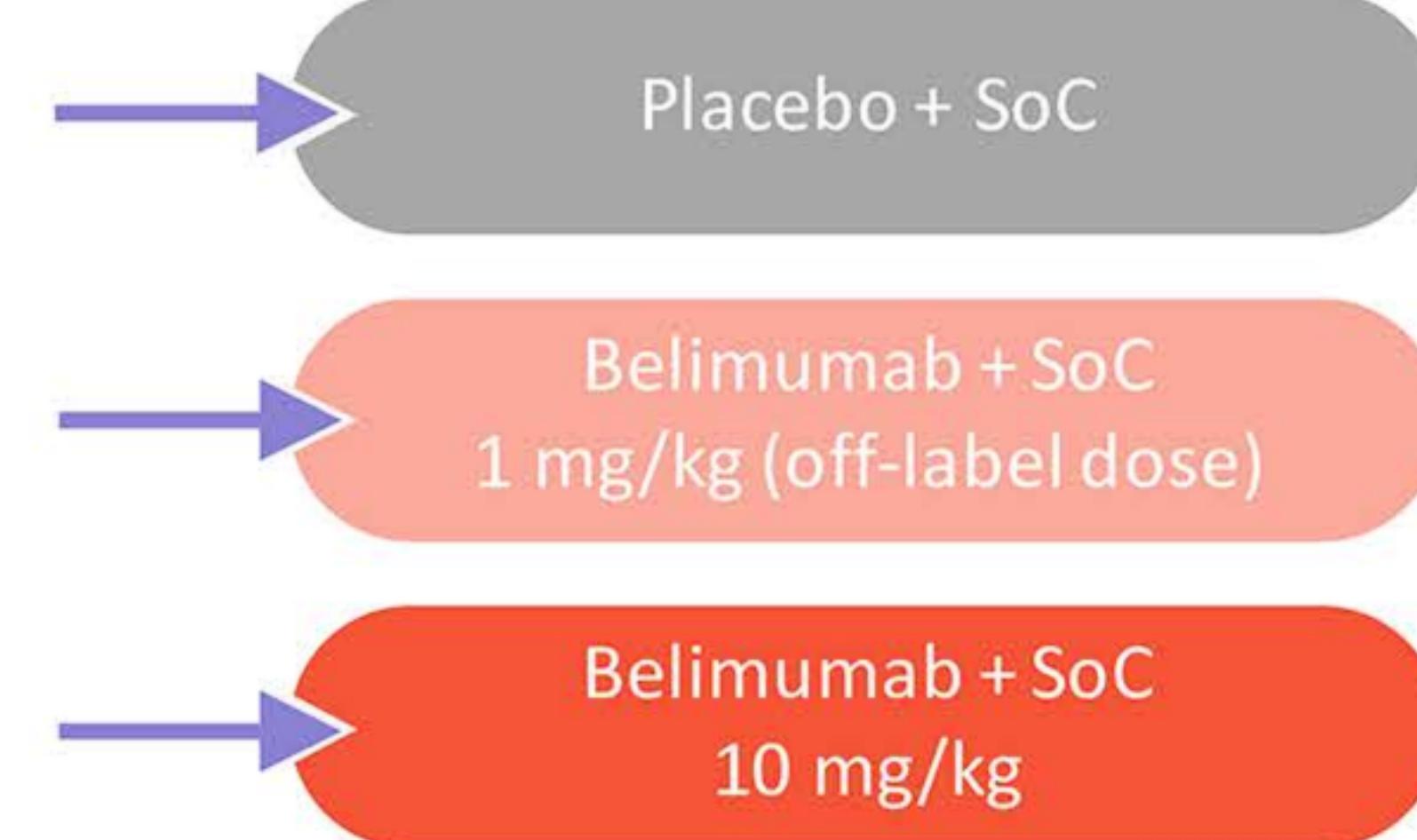
Ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών BLISS-52 και 76 trials^{1,2,a}



ELIGIBILITY CRITERIA

- ✓ Autoantibody-positive (antinear antibody $\geq 1:80$ and/or anti-dsDNA $\geq 30 \text{ IU/mL}$)
- ✓ Stable SLE therapy ≥ 30 days
- ✓ SELENA-SLEDAI ≥ 6
- ✗ Severe CNS lupus
- ✗ Active severe lupus nephritis
 - ✗ Proteinuria $> 6 \text{ g/day}$
 - ✗ Serum creatinine $> 2.5 \text{ mg/dL}$

Randomized double-blind



PRIMARY ENDPOINT^{1,2}

- SRI-4 response at Week 52

OTHER OUTCOMES¹⁻²

- SLEDAI, BILAG, PGA
- Flares
- Changes in GC use
- SF-36, fatigue
- Biomarkers

Οι μελέτες με την ενδοφλέβια μπελιμουμάμπη (BLISS-52 και BLISS-76) ήταν οι πρώτες, φάσης III, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες που αξιολόγησαν σε διάστημα 52 και 76 εβδομάδων αντίστοιχα, την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης 1 mg/kg και 10 mg/kg μπελιμουμάμπης τις ημέρες 0, 14, και 28 και κάθε 4 εβδομάδες επιπρόσθετα της συνήθους ιατρικής φροντίδας έναντι εικονικού φαρμάκου σε 1684 συνολικά ασθενείς με ενεργό Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ).

^a Patients were autoantibody-positive and autoantibody-negative at the time of enrolment.

SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment—Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SoC = standard of care; SRI = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

1. Navarra SV, et al. Lancet 2011;377:721–731;

2. Furie R, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3918–3930.



Ο σχεδιασμός της κλινικής μελέτης BLISS-SC

Randomization (2:1)
stratified at screening by:

Placebo SC weekly
via PFS plus SoC (n = 280)

- SELENA-SLEDAI score (≤ 9 vs ≥ 10)
- Low C3 and/or C4 vs other
- Black vs non-black race

Belimumab SC 200 mg weekly
via belimumab PFS plus SoC (n = 556)

Patients enrolled into the BLISS-SC trial had SELENA-SLEDAI scores ≥ 8
In BLISS-52 and -76, the inclusion threshold was SELENA-SLEDAI score $\geq 6^{1,3}$

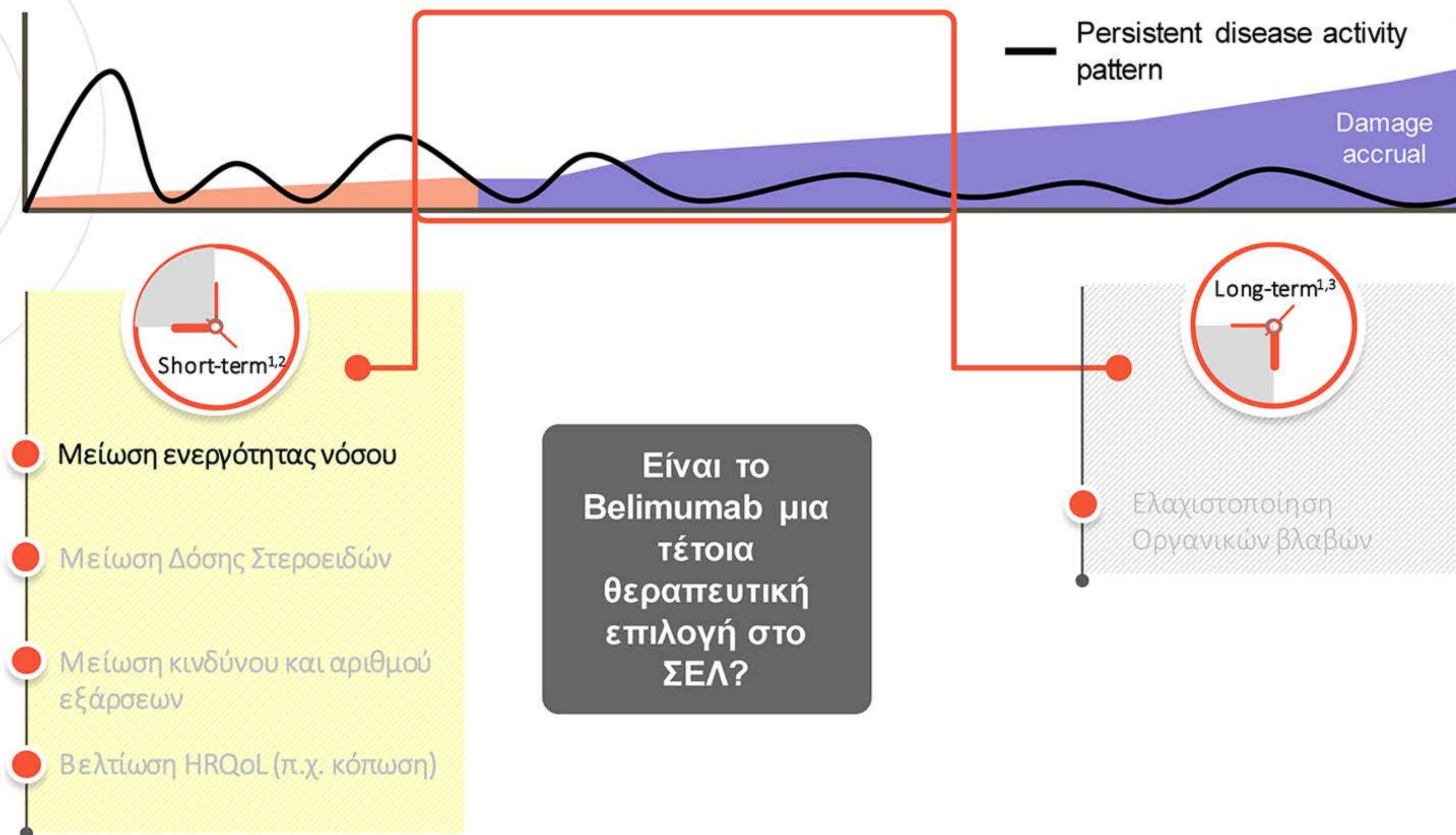
Η μελέτη με την υποδόρια μπελιμουμάμπη (BLISS-SC) ήταν η πρώτη, φάσης III, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε σε διάστημα 52 εβδομάδων, την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης 200 mg μπελιμουμάμπης άπαξ εβδομαδιαίως επιπρόσθετα της συνήθους ιατρικής φροντίδας έναντι εικονικού φαρμάκου σε 836 ασθενείς με ενεργό Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)

PFS = pre-filled syringe; SC = subcutaneous; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index; SoC = standard of care.

1. Stohl W, et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69:1016–1027;
2. GlaxoSmithKline. BEL112341 Clinical Study Report 2016.
- Available at: <https://www.gsk-studyregister.com/study/112341?legacy=true> (Accessed July 2019);
3. Benlysta (belimumab). SmPC. GlaxoSmithKline; October 2019.



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



Μελέτες BLISS Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο



≥ 4-point
reduction in
SELENA-
SLEDAI score

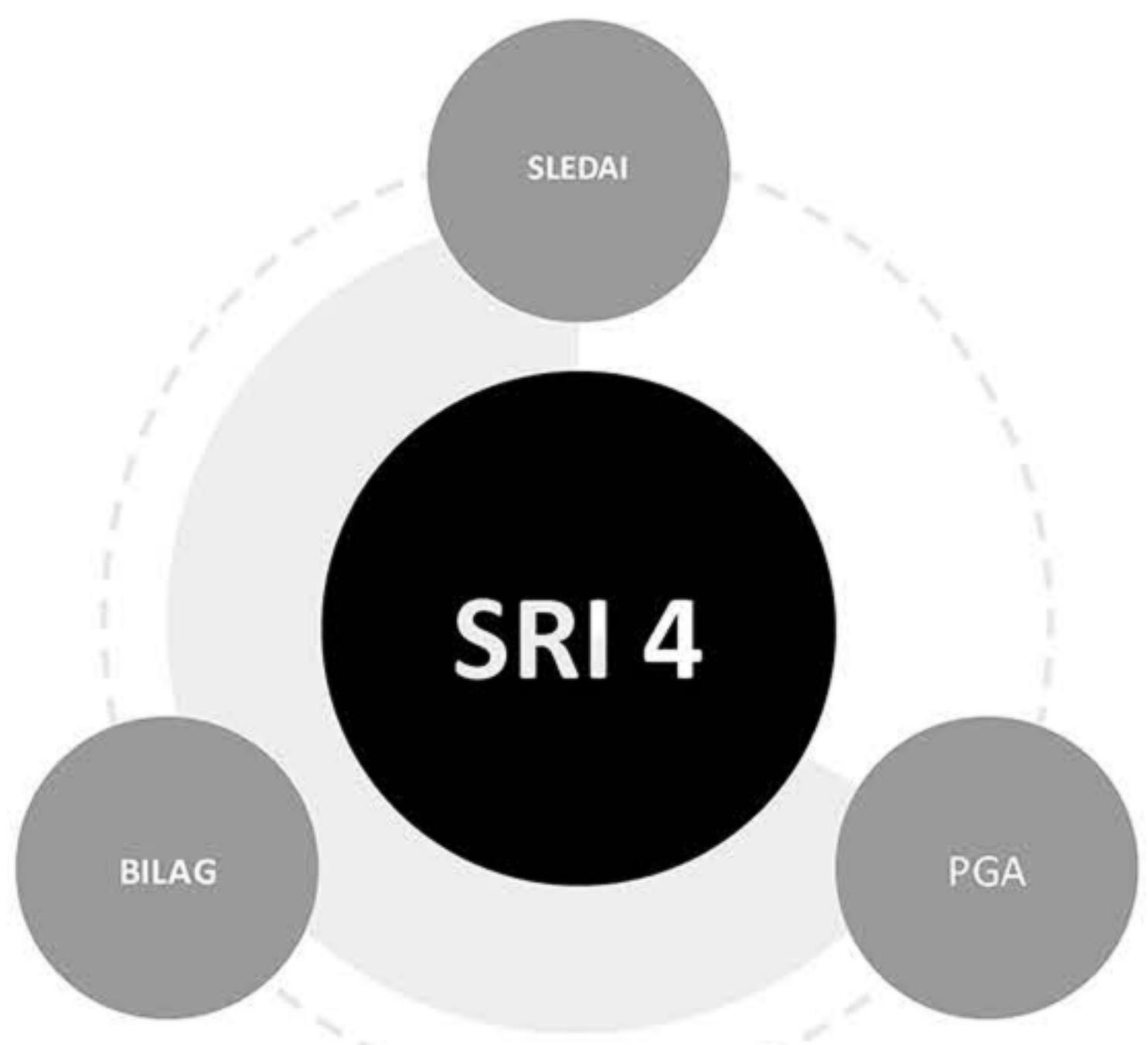
SRI 4

Δείκτης ανταπόκρισης ΣΕΛ

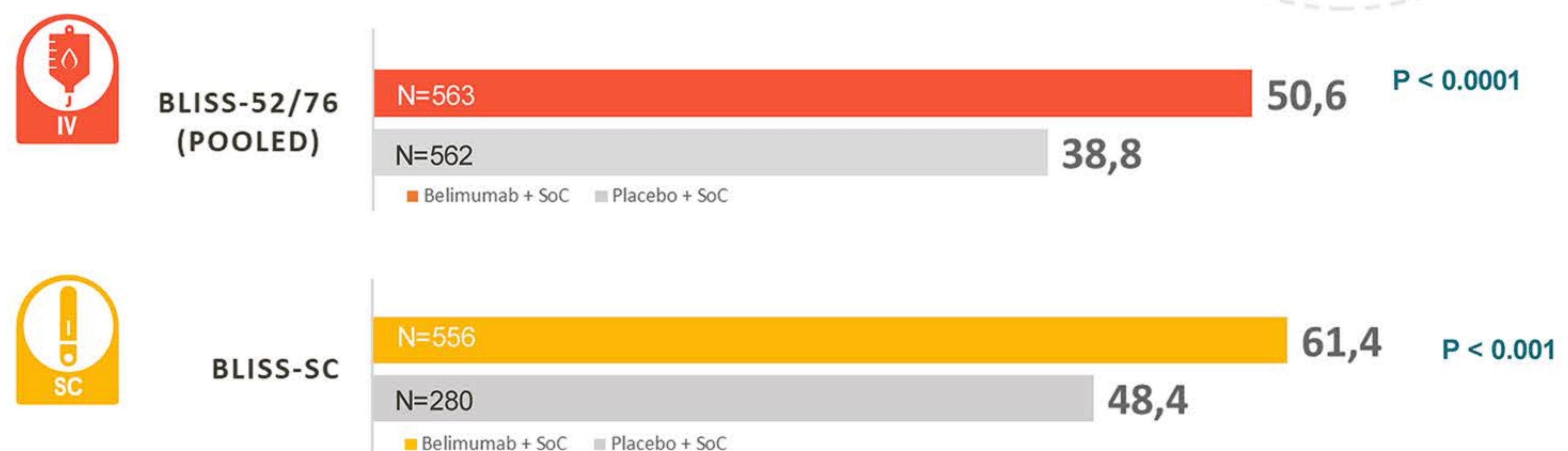
No new
BILAG A or
2 new BILAG
B scores

< 0.3 increase
on a 3-point
PGA scale

SRI = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; PGA: Physician's Global Assessment;
SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index



Μελέτες BLISS Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο^{1,2}



Προσαρμογή από van Vollenhoven et al. 2012, Stohl et al. 2017

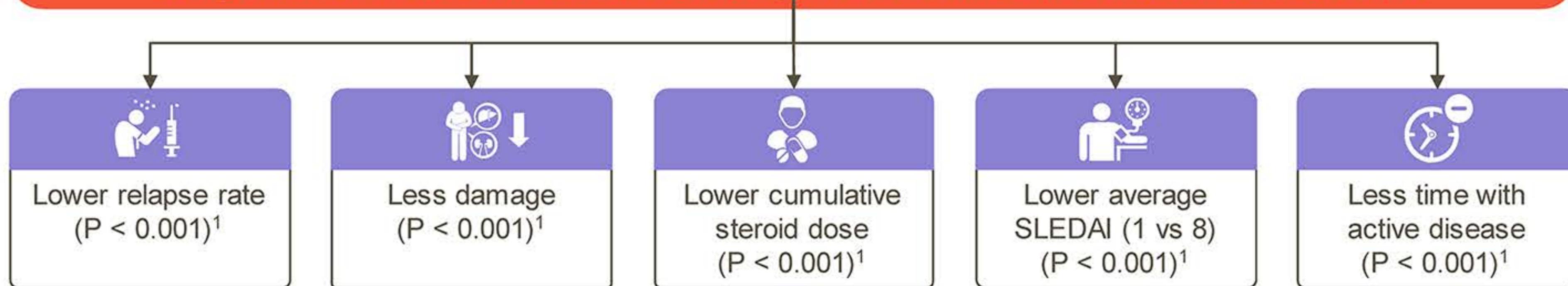
1. van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343-1349; 2. Stohl W, et al. Arthritis Rheum 2017; 69:1016–1027



• Μελέτες BLISS & Κατάσταση Χαμηλής Ενεργότητας νόσου³



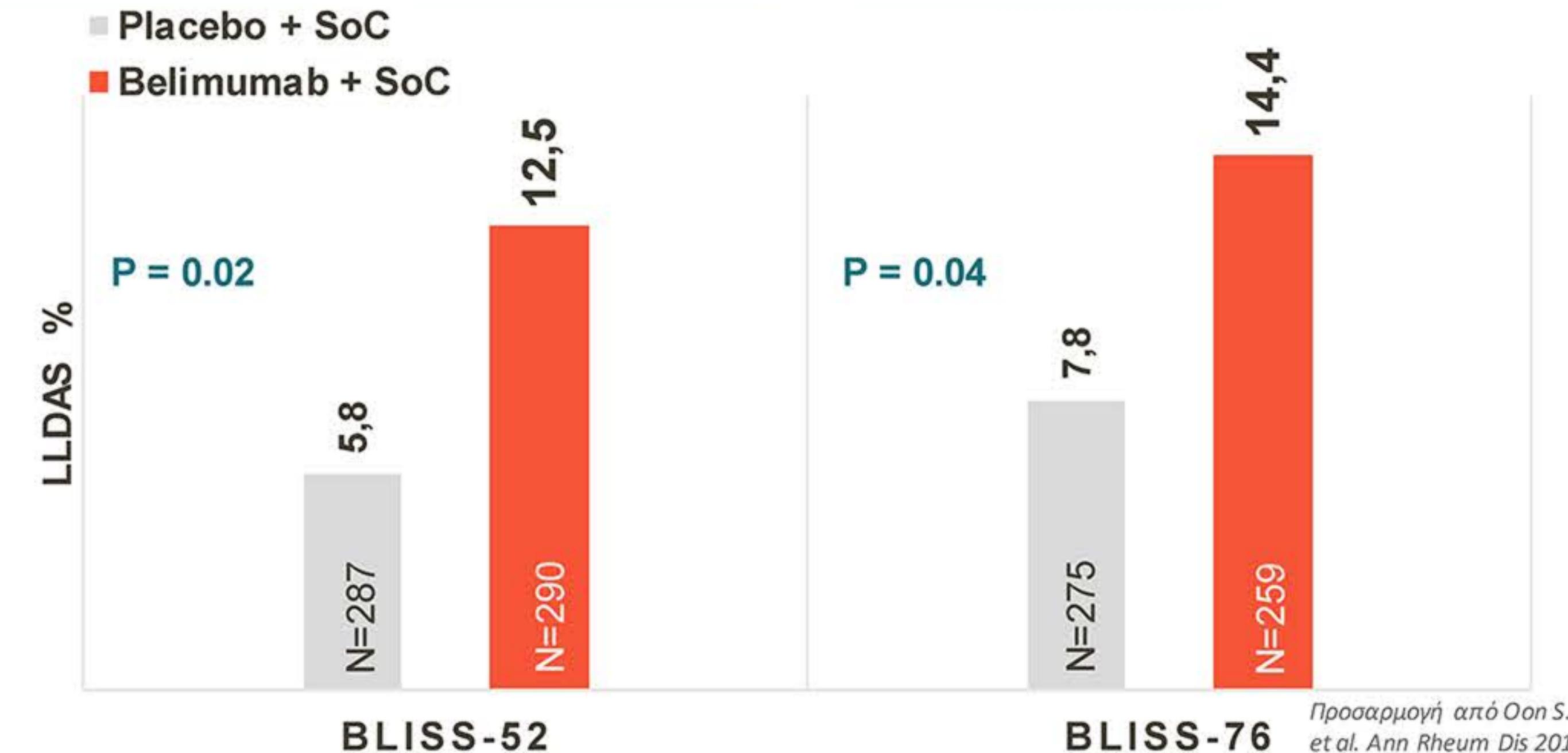
Early remission and low disease activity are associated with improved outcomes



Criteria for Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) fulfilment²

LLDAS: Lupus Low Disease Activity State

1. SLEDAI-2K ≤4, with no active major organ systems
2. No new features of lupus disease activity compared to the previous assessment
3. SELENA-SLEDAI PGA (scale 0-3) ≤1
4. A current prednisolone (or equivalent) dose ≤7.5 mg daily
5. Well-tolerated standard maintenance doses of IS and other biologicals



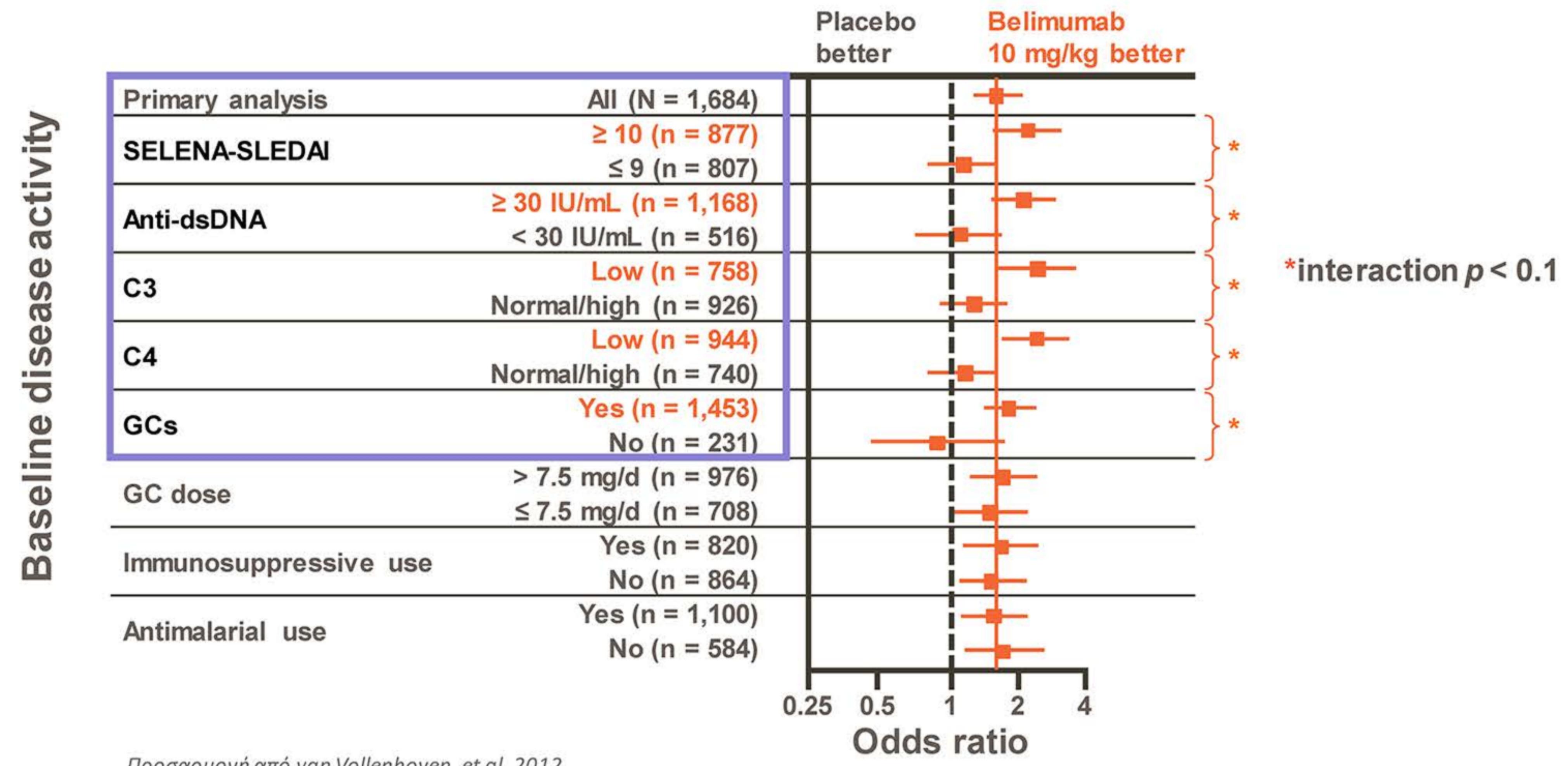
The utility of LLDAS as an outcome measure was assessed in a post-hoc analysis of the data from the phase III, 52-week and 76-week BLISS-52 and BLISS-76 trials of IV belimumab in patients with SLE.

1. Nossent J, et al. Lupus 2010; 19(8): 949-956; 2. Golder V, et al. Arthritis Res Ther. 2016; 18(1): 1-9; 3. Oon S. et al. Ann Rheum Dis 2019; 78: 629-633



BLISS-52/76

Συσχέτιση μεταξύ δείκτη ανταπόκρισης ΣΕΛ (SRI) και υψηλής ενεργότητας νόσου (HDA)



Προσαρμογή από van Vollenhoven et al. 2012

Ασθενείς με δείκτες υψηλής ενεργότητας νόσου κατά την έναρξη των μελετών εμφάνισαν αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία με belimumab

GC = glucocorticoid; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus

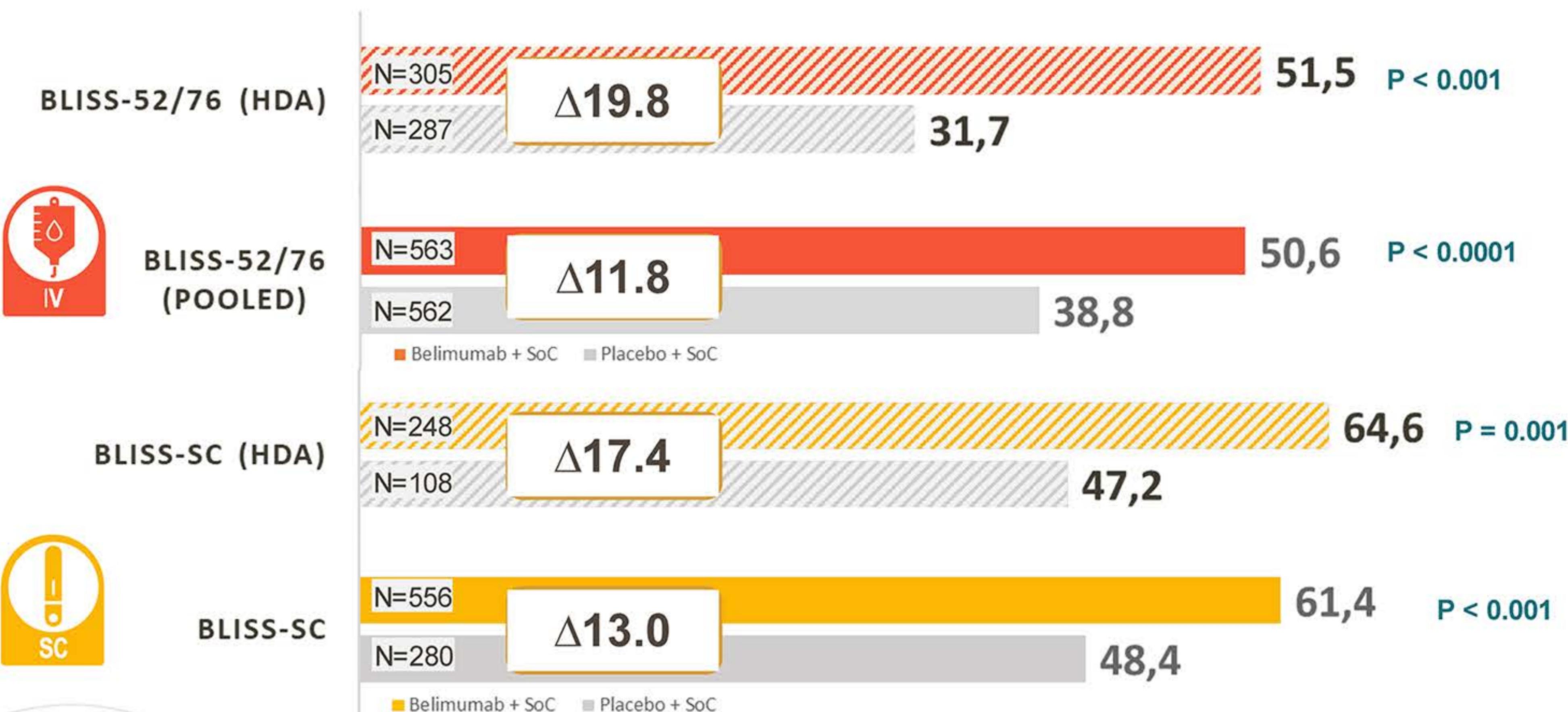
National Assessment-SLE Disease Activity Index; SRI = SLE responder index; HDA = High Disease Activity.

van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71:1343–1349.



BLISS studies

To Belimumab μειώνει σημαντικά την υποκείμενη ενεργότητα της νόσου κατά την εβδομάδα 52¹⁻³



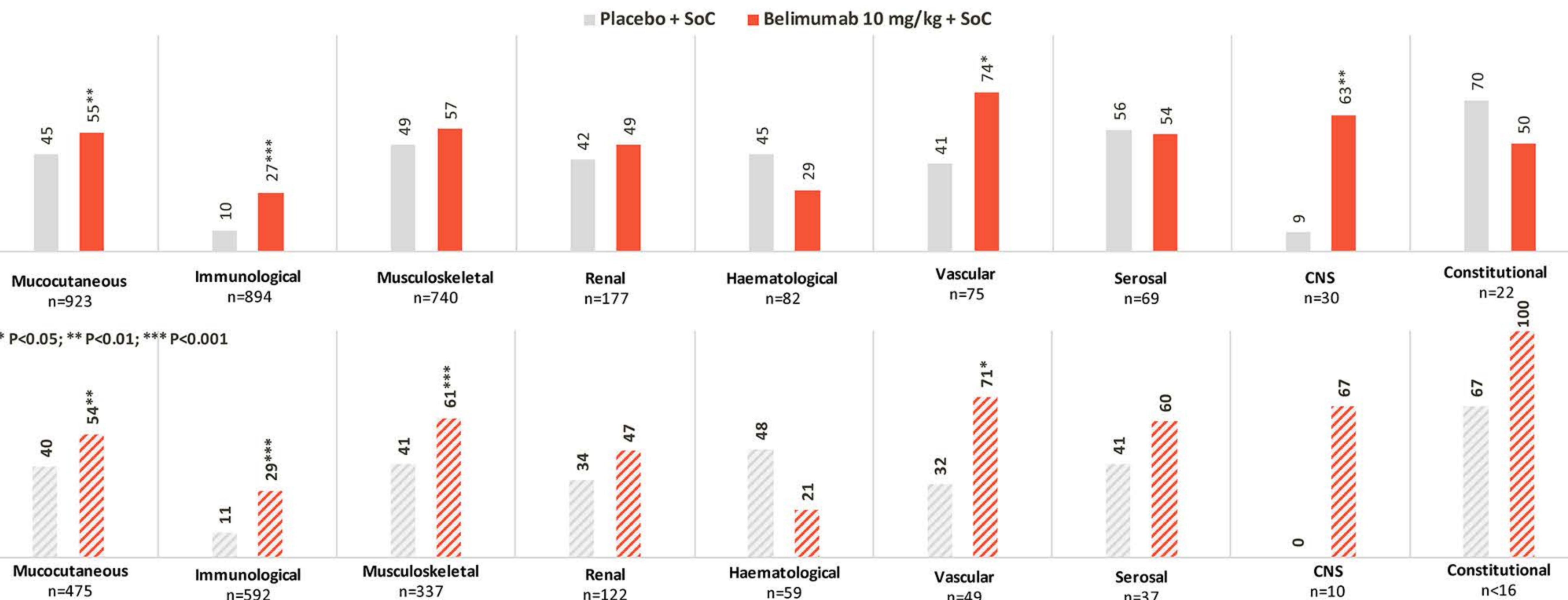
HDA = high disease activity (hypocomplementemic and anti-dsDNA positive); SRI = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; SoC = Standard of Care (incl. S and/or AM and/or IS)

Προσαρμογή από 1. van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343-1349; 2. Stohl W, et al. Arthritis Rheum 2017; 69:1016–1027; 3. Doria A, Et al. Arthritis Rheum 2018; 70:1256-1264



BLISS-52/76 μελέτες:

Ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στην κλινική εκδήλωση κατά την εβδομάδα 52, %



HDA population

HDA = high disease activity (hypocomplementemic and anti-dsDNA positive)

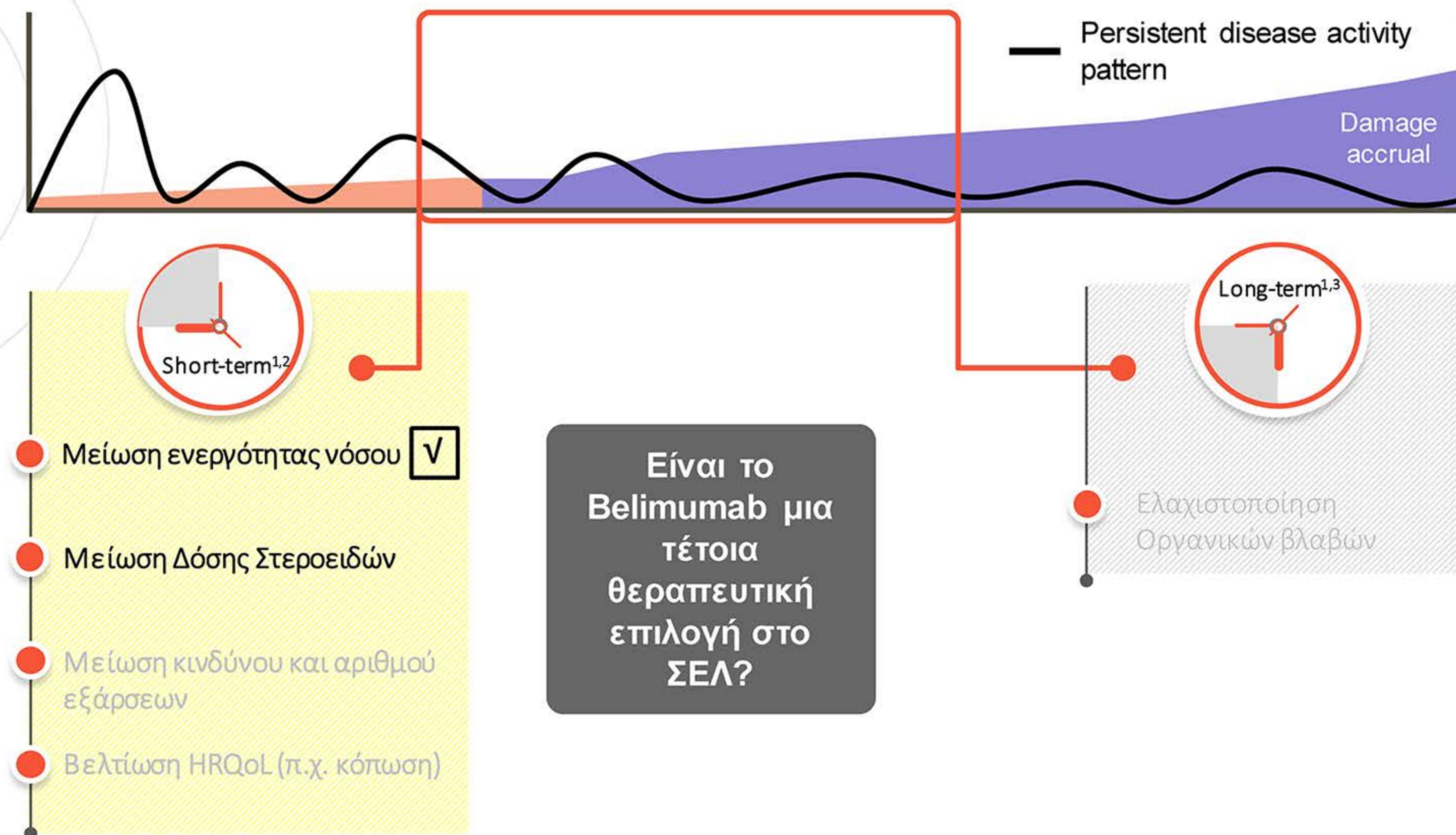
Προσαρμογή από Manzi S, et al. Ann Rheum Dis 2012

The BLISS studies were neither designed nor powered to definitively conclude the efficacy of Belimumab + SoC in specific organ systems. The effect of belimumab+SoC vs placebo+SoC on organ domain-specific SLE disease activity was assessed in a post-hoc analysis of the data from the phase III, 52-week and 76-week BLISS-52 and BLISS-76 trials of IV belimumab in patients with SLE.

Manzi S, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71:1833–1838



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

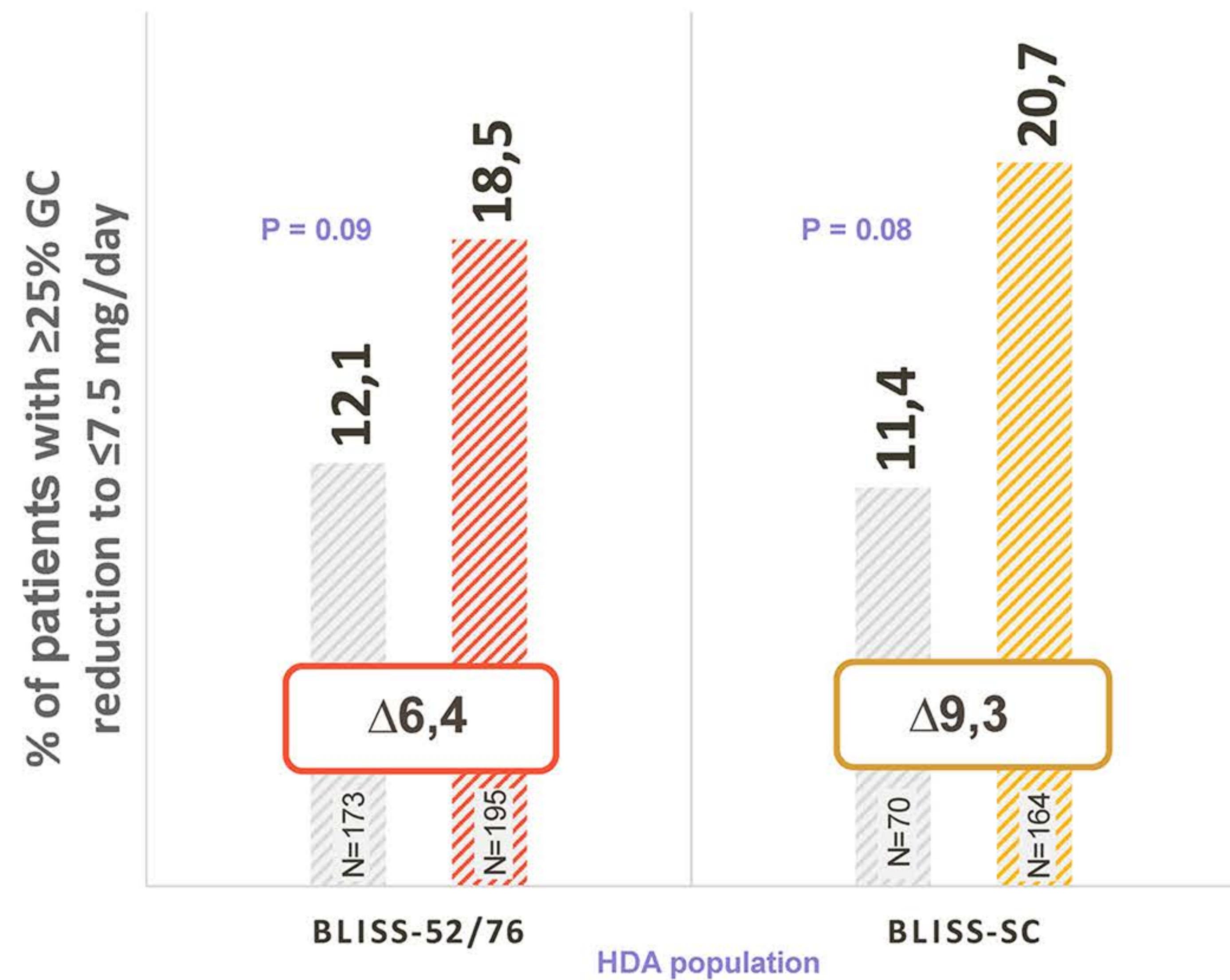
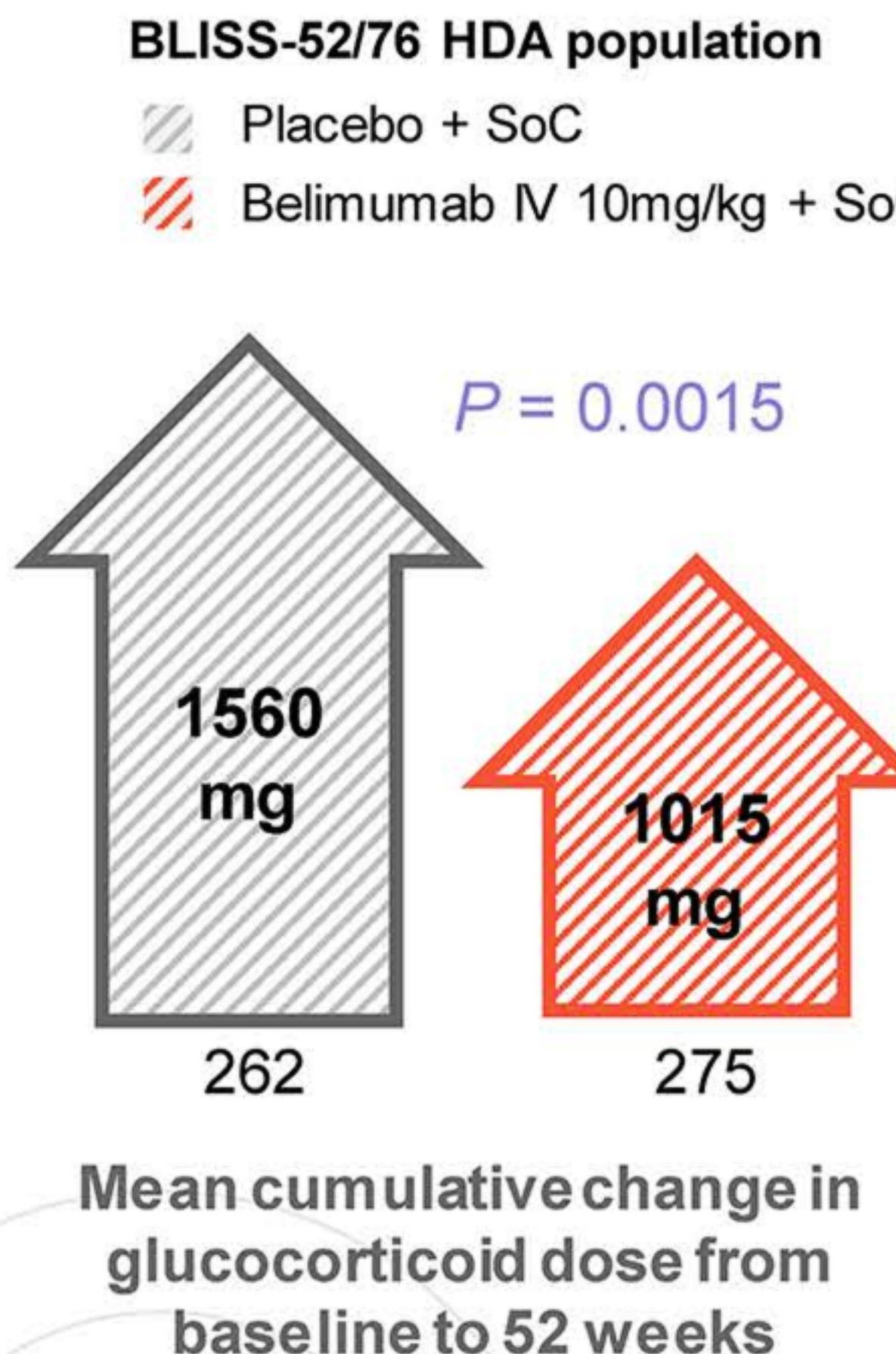
* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



Μελέτες BLISS:

- Το Belimumab μείωσε την απαιτούμενη δόση στεροειδών κατά τις εβδομάδες 40-52¹⁻³



HDA = high disease activity (hypocomplementemic and anti-dsDNA positive)

The BLISS studies were not designed to definitively conclude the efficacy of Belimumab + SoC in GC dosage reduction

1.van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343-1349; 2 Doria A. Et al. Arthritis Rheum 2018; 70:1256-1264; 3.Stohl W, et al. Arthritis Rheum 2017; 69:1016–1027

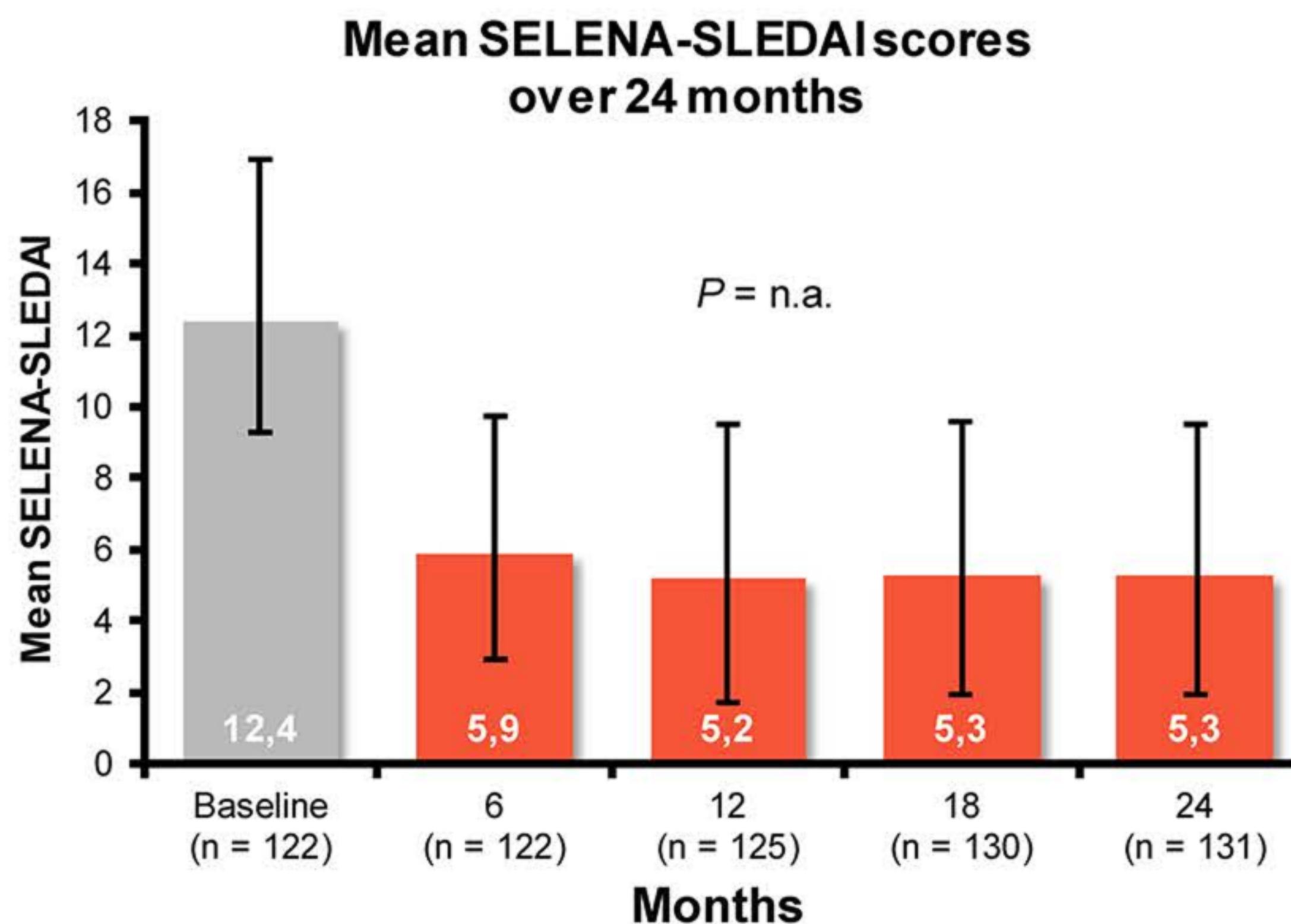
Προσαρμογή από van Vollenhoven et al. 2012, Stohl et al. 2017



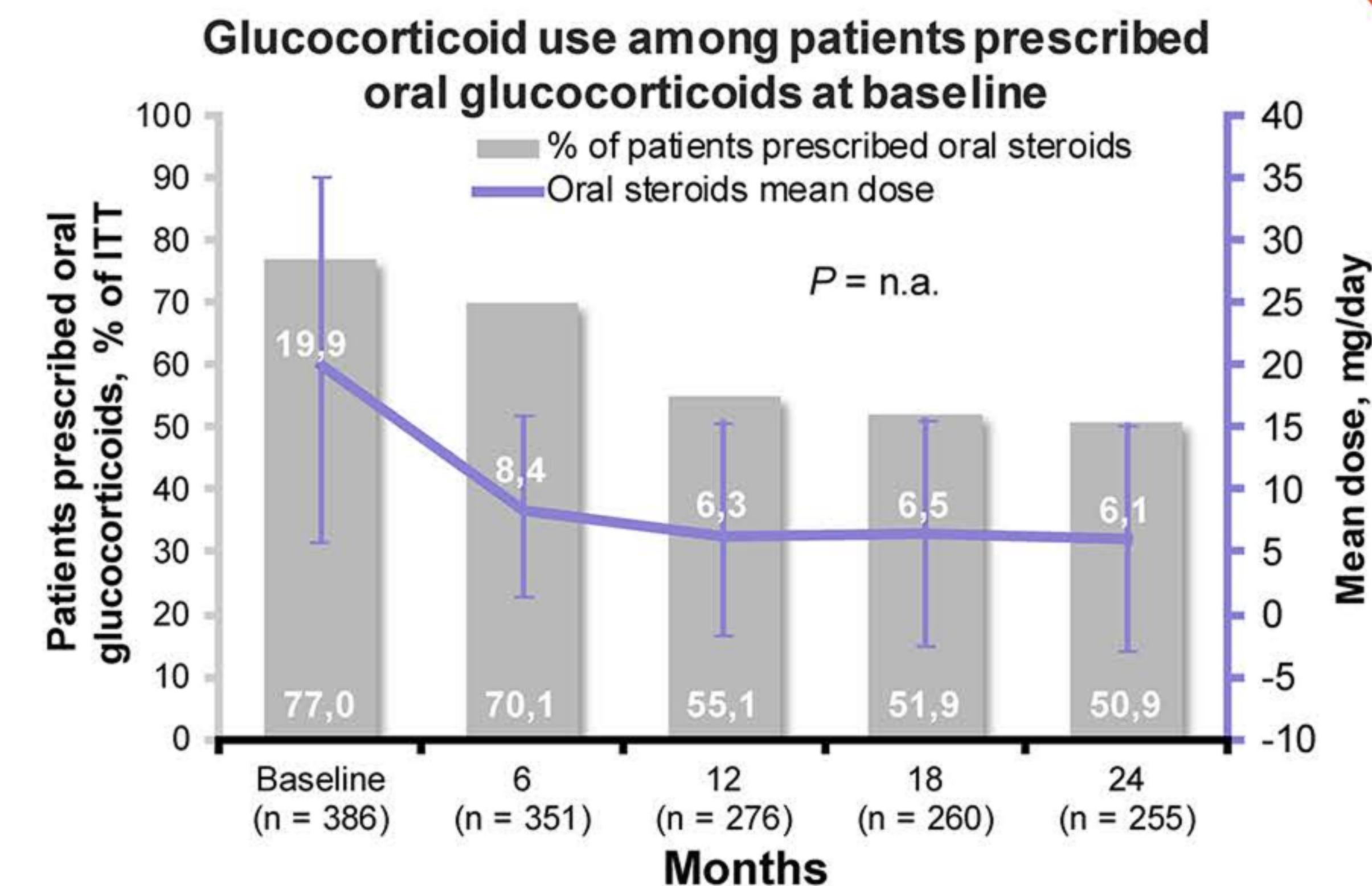
Μελέτες OBSErve:

Το Belimumab μείωσε το δείκτη SELENA-SLEDAI και τη χρήση GC στη διάρκεια του χρόνου^a

i



Προσαρμογή από Collins et al 2016



Προσαρμογή από Collins et al 2016

Patients in the HDA subgroups also experienced reductions in SELENA-SLEDAI scores and glucocorticoid dose, consistent with the overall population

^a The belimumab label in Greece requires patients to have HDA (e.g., positive anti-dsDNA and low complement), which is not a requirement in the US.

HDA = high disease activity (patients with low complement and high anti-dsDNA, patients with SELENA-SLEDAI > 10 or patients receiving glucocorticoid dose > 7.5 mg/day);

ITT = intention-to-treat; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index.

Collins CE, et al. Lupus Sci Med 2016;3:e000118.





• Μελέτες Παρατήρησης του belimumab



Study	Hui-Yuen et al ²	Andreoli et al ³	Scheinberg and Golmia ⁴	Scheinberg et al ⁵	Iaccarino et al ⁶	Multicentric Italian study ⁷	Multicentric Greek study ⁸
Patients (n)	195	18	20	48	67	188	91
Study design	Observational prospective study	Case series	Case series	Prospective cohort study	Prospective cohort study	Prospective cohort study	Observational prospective study
Duration of follow-up	6 months	9 months	6 months	12 months	16 ± 9.5 months (Mean ± SD)	17.5 ± 10.6 months (Mean ± SD)	24 months
SLEDAI score (Mean ± SD)							
• Baseline	NA	9 (8.0-10.8) 6 (5.3-7.8)* 6 (4.3-6.0)*	10.2 ± 1.1 1.1 ± 1.2	12.0 ± 3.0 2.5 ± 2.5	8.7 ± 3.8 5.3 ± 3.3† 5.6 ± 3.4* 5.1 ± 3.2* 5.2 ± 3.2† 4.8 ± 2.5†	8.3 ± 3.3 5.3 ± 3.0 4.4 ± 3.8 4.2 ± 2.7 4.0 ± 2.8	8 4 4 4 2.5 2
• 6 months							
• 9 months							
• 12 months							
• 18 months							
• 24 months							
Total glucocorticoid use	mg/day	mg/week	mg/day	mg/day	mg/day	mg/day	mg/day
• Baseline	12.2	66.3	20.0 ± 7.5	30 ± 12.5	11.2 ± 6.6	11.7 ± 7.6	10
• 6 months	9.3	62.5	7.5 ± 2.5†	NA	7.6 ± 3.7†	7.2 ± 4.5	5
• 9 months		46.9*		NA	7.0 ± 4.3†		5
• 12 months				7.5 ± 5.0	5.5 ± 2.5†	4.9 ± 2.9	5
• 18 months					4.5 ± 2.4†	5.21 ± 6.35	5
• 24 months					5.1 ± 5.3†	4.2 ± 3.8	3.1

Significant reduction as compared with baseline: * $P < 0.05$; † $P < 0.01$.

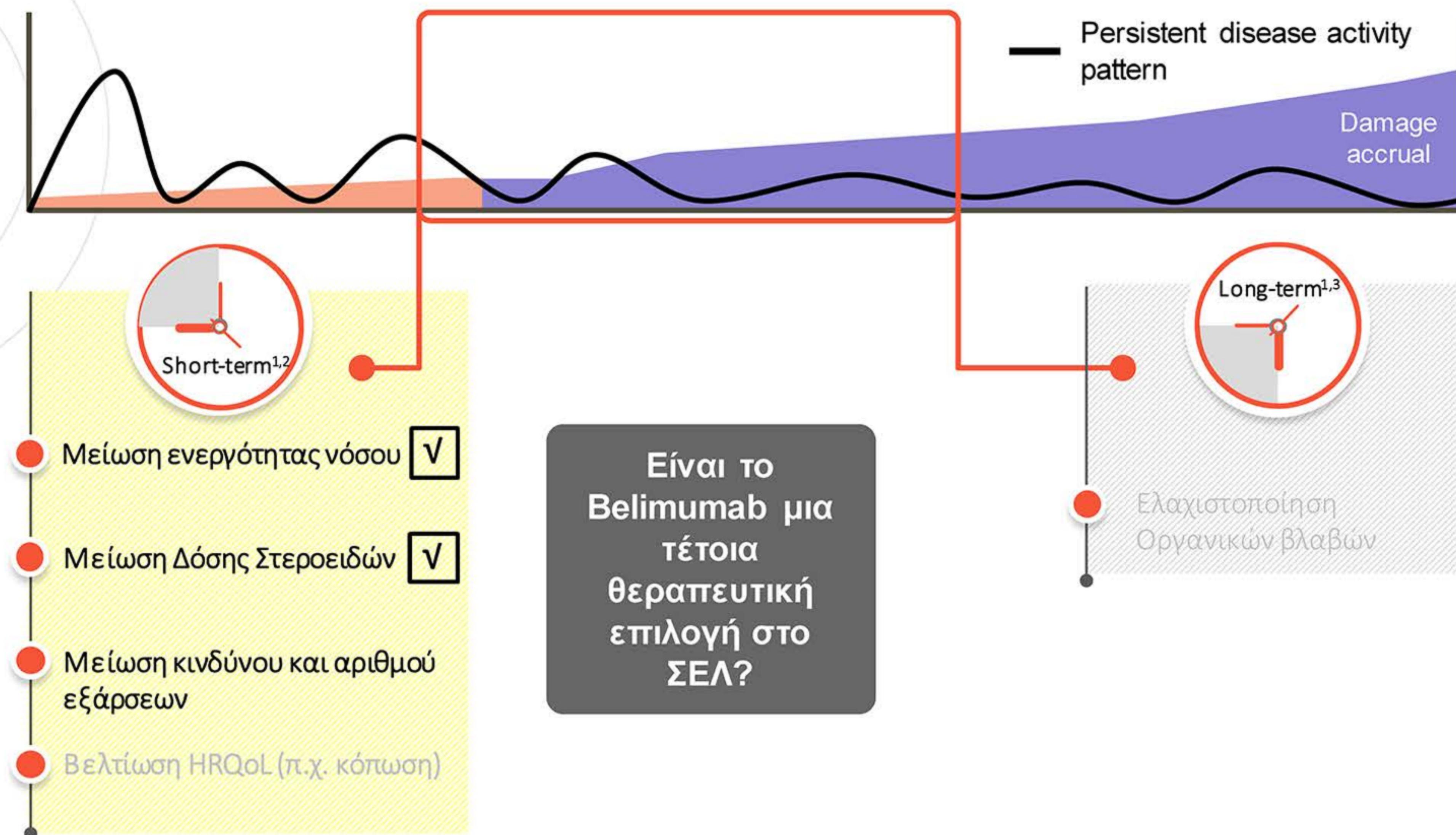
ITT = intention to treat; SD = standard deviation;

SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index;

1. Trentin F, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2018;54:331–343; 2. Hui-Yuen JS, et al. J Rheumatol 2015;42(12):2288–2295;
3. Andreoli L, et al. Isr Med Assoc J 2014;16(10):651–653; 4. Scheinberg M, Golmia R SpringerPlus 2014;3(1):758;
5. Scheinberg M, et al. Clin Rheumatol 2016;35(7):1719–1723; 6. Iaccarino L, et al. Arthritis Care Res(Hoboken) 2017;69(1):115–123;
7. Iaccarino L, et al. J Autoimmun 2018;86:1–8.; 8. Fanouriakis A, et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2018; 48:467–474



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



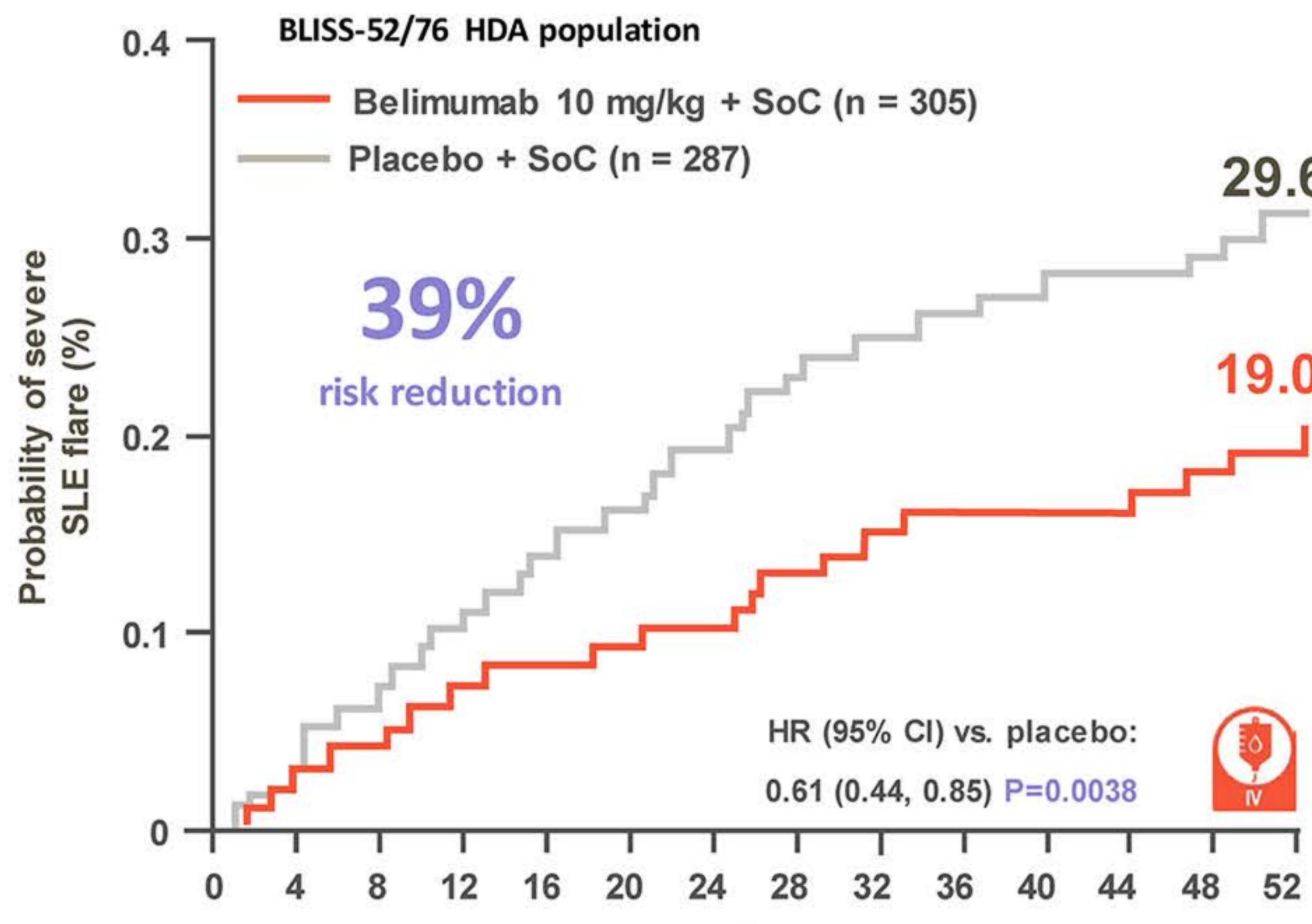
GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



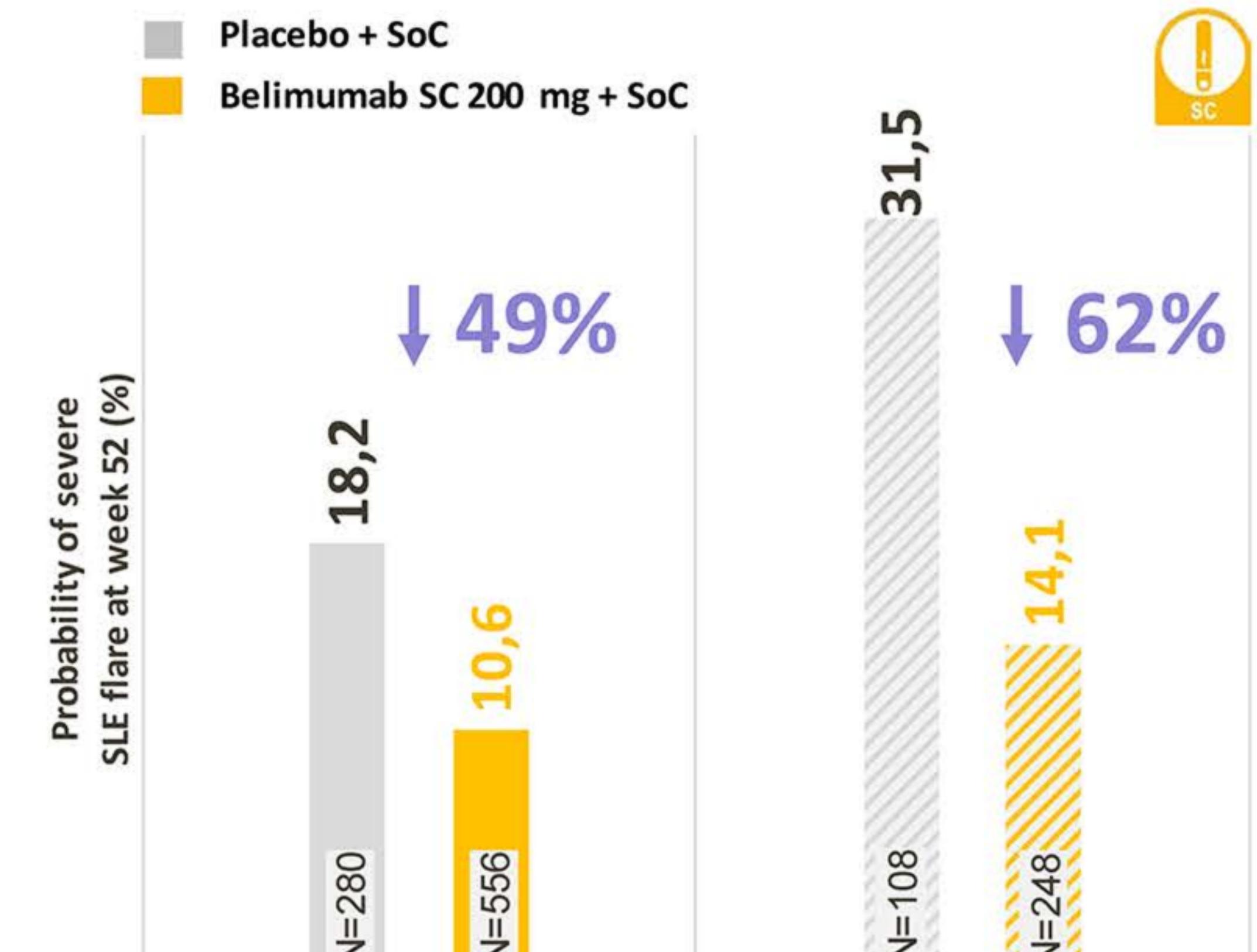
Μελέτες BLISS: Το Belimumab μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής έξαρσης κατά 40-60% ¹⁻³



Προσαρμογή από van Vollenhoven et. Al 2012

HDA = high disease activity (hypocomplementemic and anti-dsDNA positive)

1.van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343-1349; 2.Stohl W, et al. Arthritis Rheum 2017; 69:1016–1027; 3. Doria A. Et al. Arthritis Rheum 2018; 70:1256-1264



HR (95% CI) vs. placebo:

0.51 (0.35, 0.74) P=0.0004

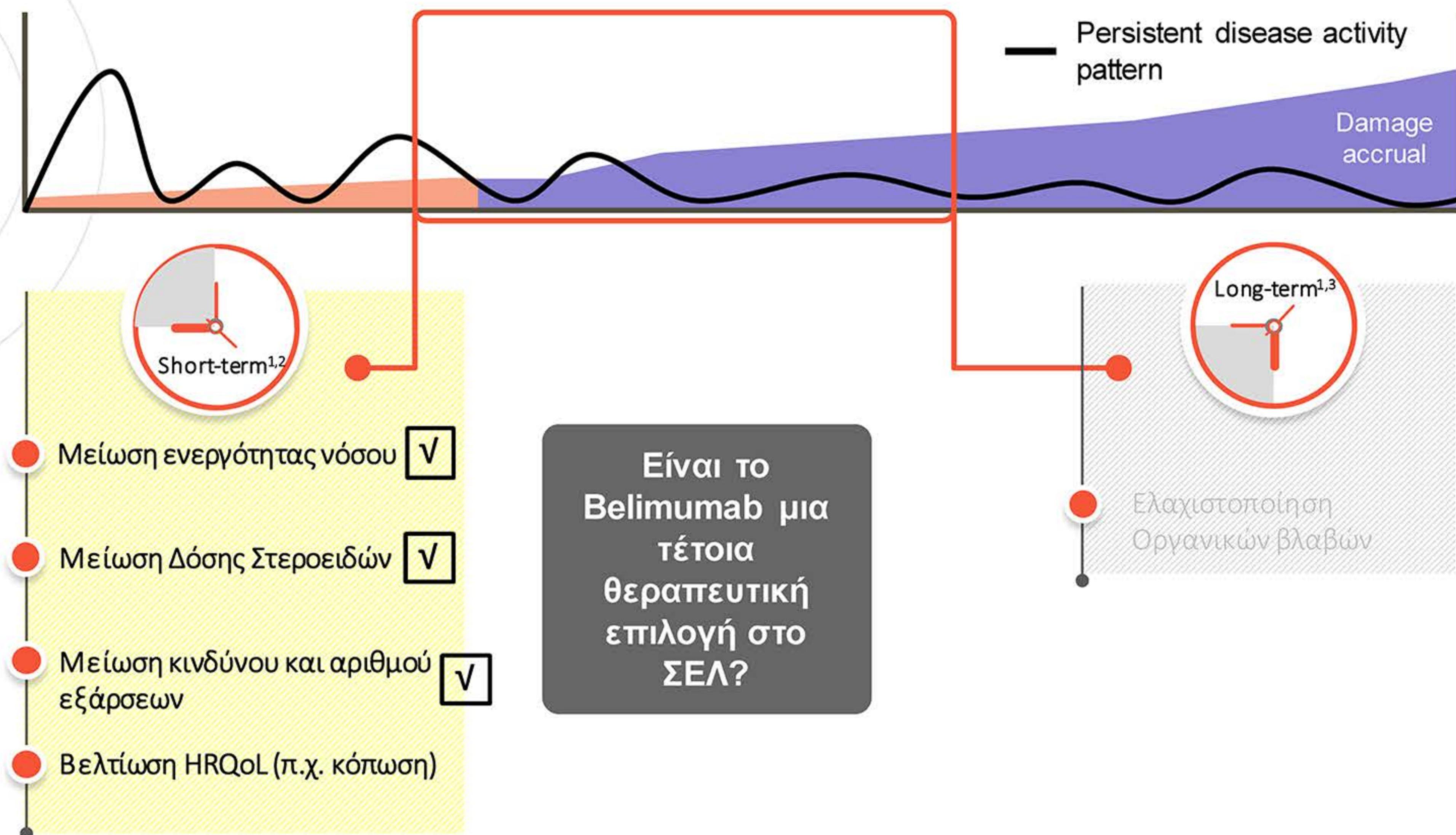
HR (95% CI) vs. placebo:

0.38 (0.24, 0.61) P<0.0001

Προσαρμογή από Stohl et. Al 2017, Doria et al. 2018



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



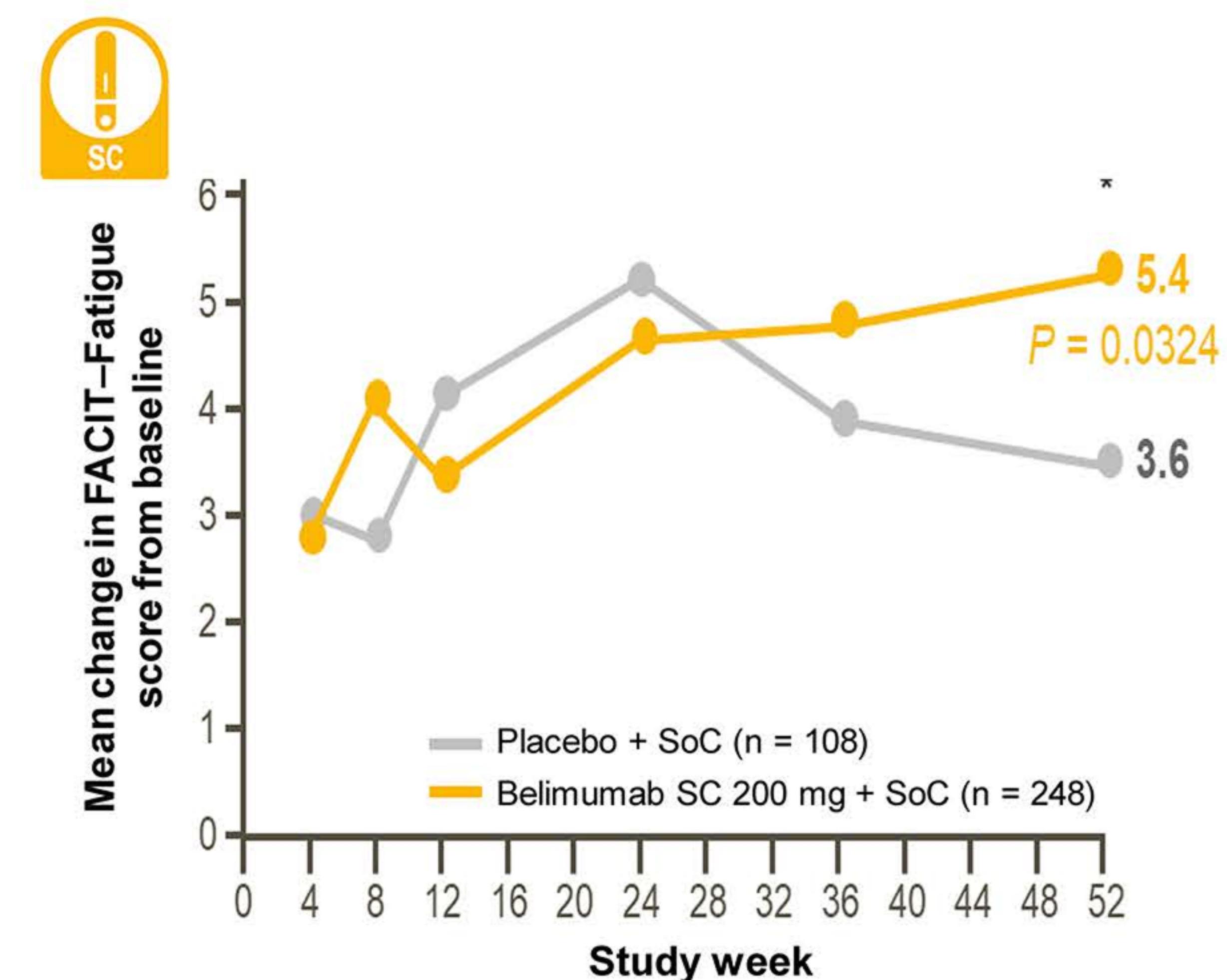
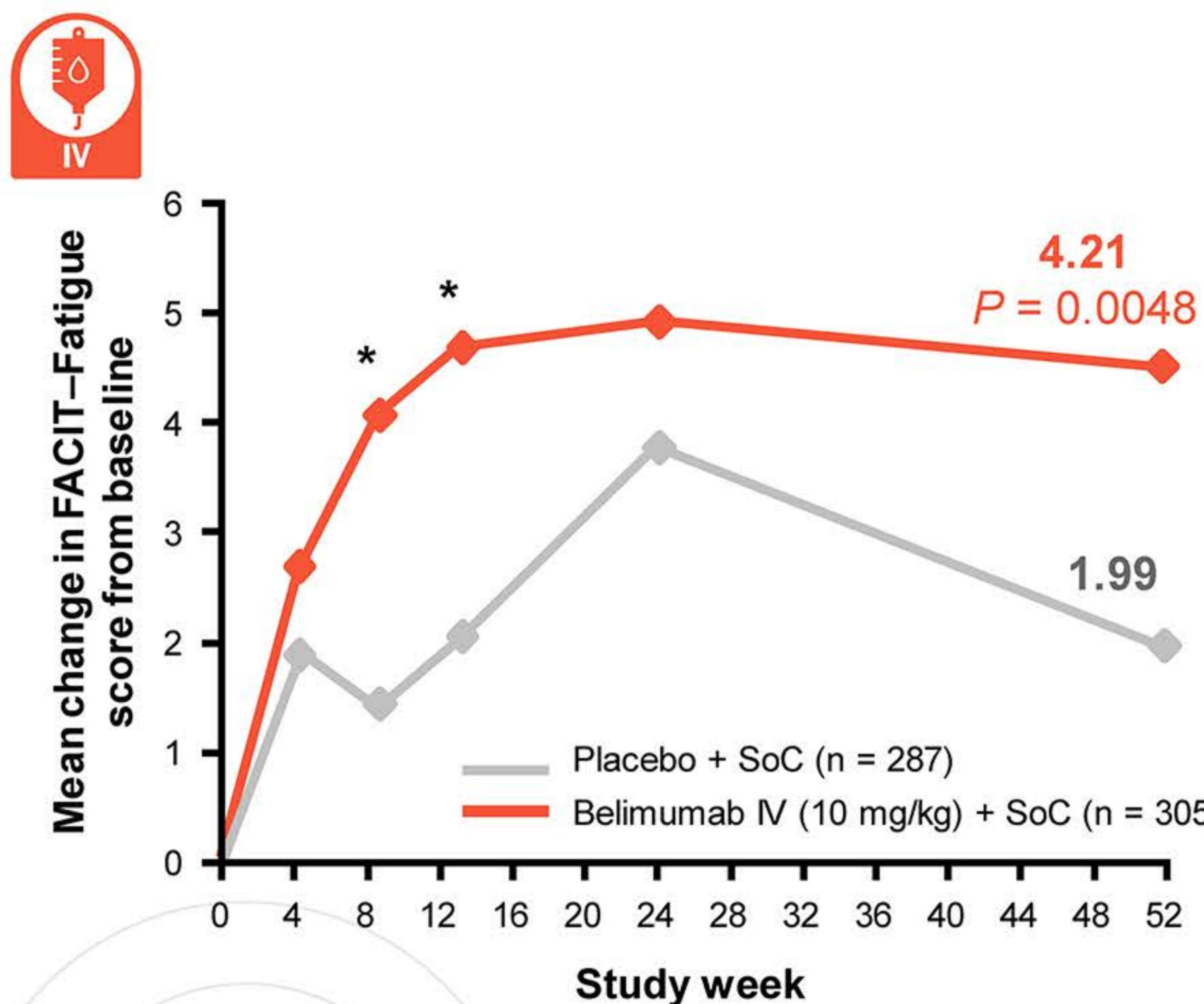
GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



BLISS studies: Το Belimumab μείωσε την κόπωση στους ασθενείς με υψηλή ενεργότητα¹⁻³



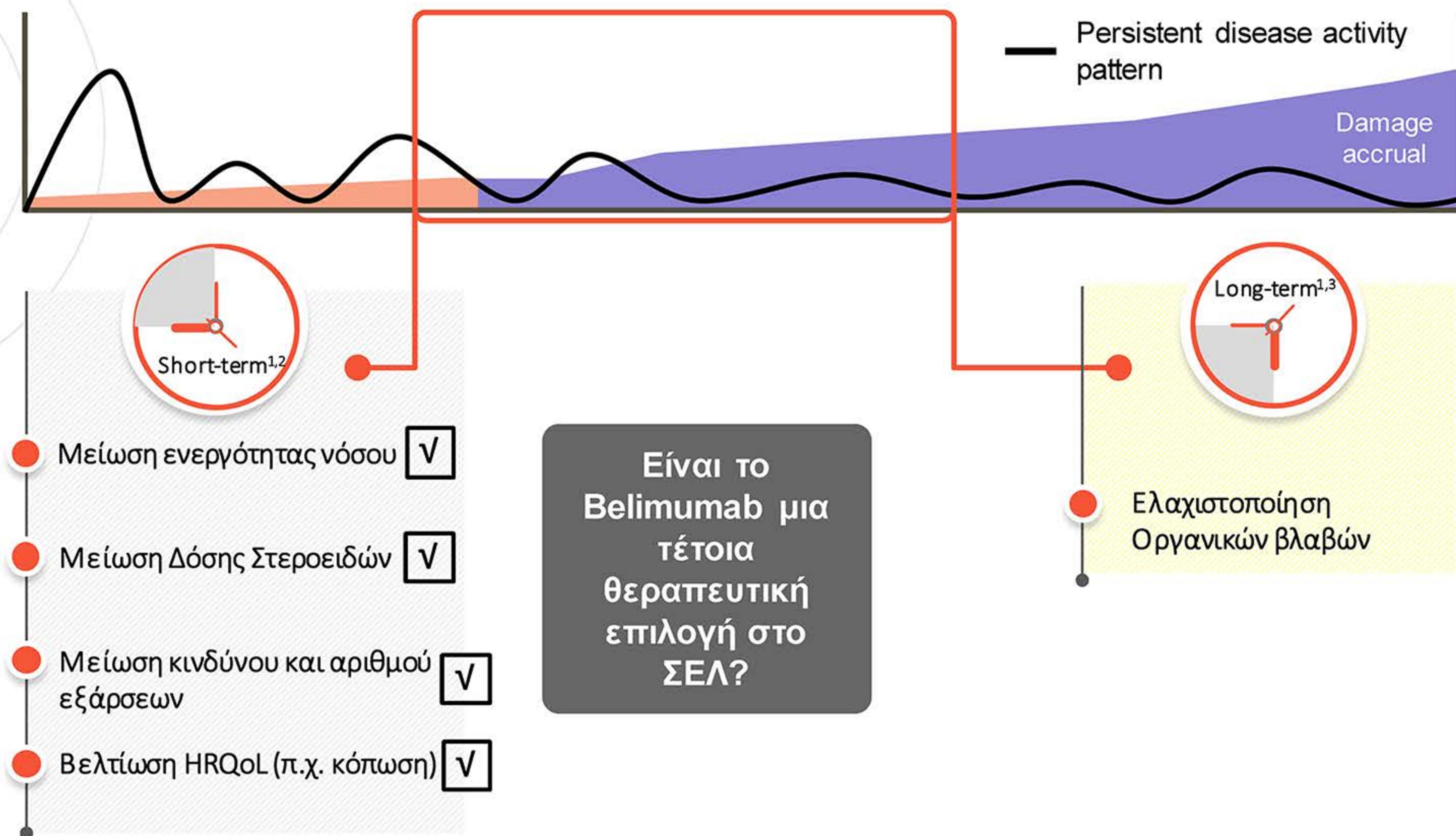
Προσαρμογή από van Vollenhoven et. Al 2012, Doria et. Al 2018

FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HDA = high disease activity (low complement factor 3 [$<90 \text{ mg/dL}$] and/or complement factor 4 [$<16 \text{ mg/dL}$] and anti-dsDNA $\geq 30 \text{ IU/mL}$ at baseline); IV = intravenous; SC = subcutaneous; SoC = standard of care.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (EU). October 2019;
2. van Vollenhoven R, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343–1349.
3. Doria A, et al. Arthritis Rheumatol 2018;70:1256–1264



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

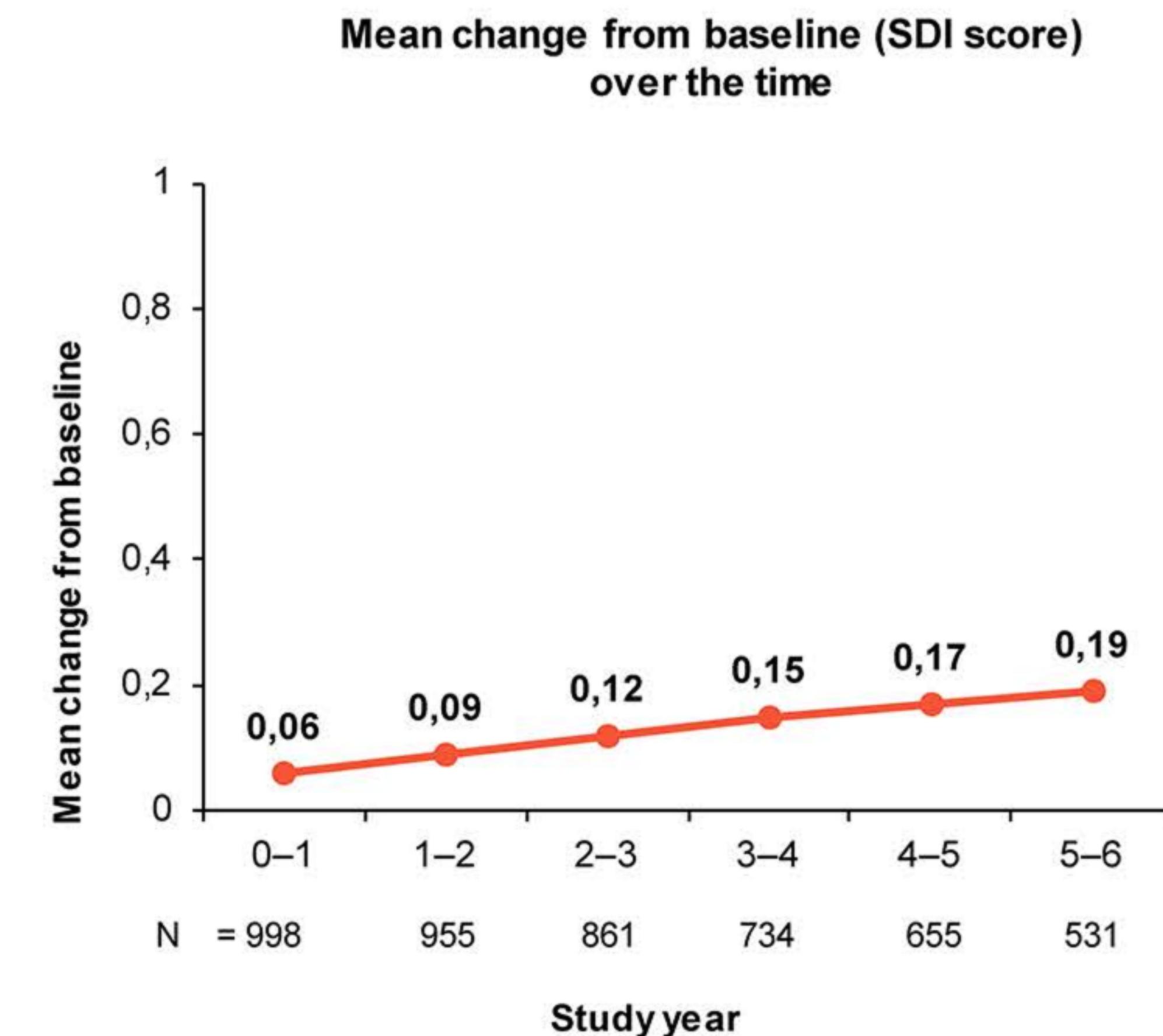
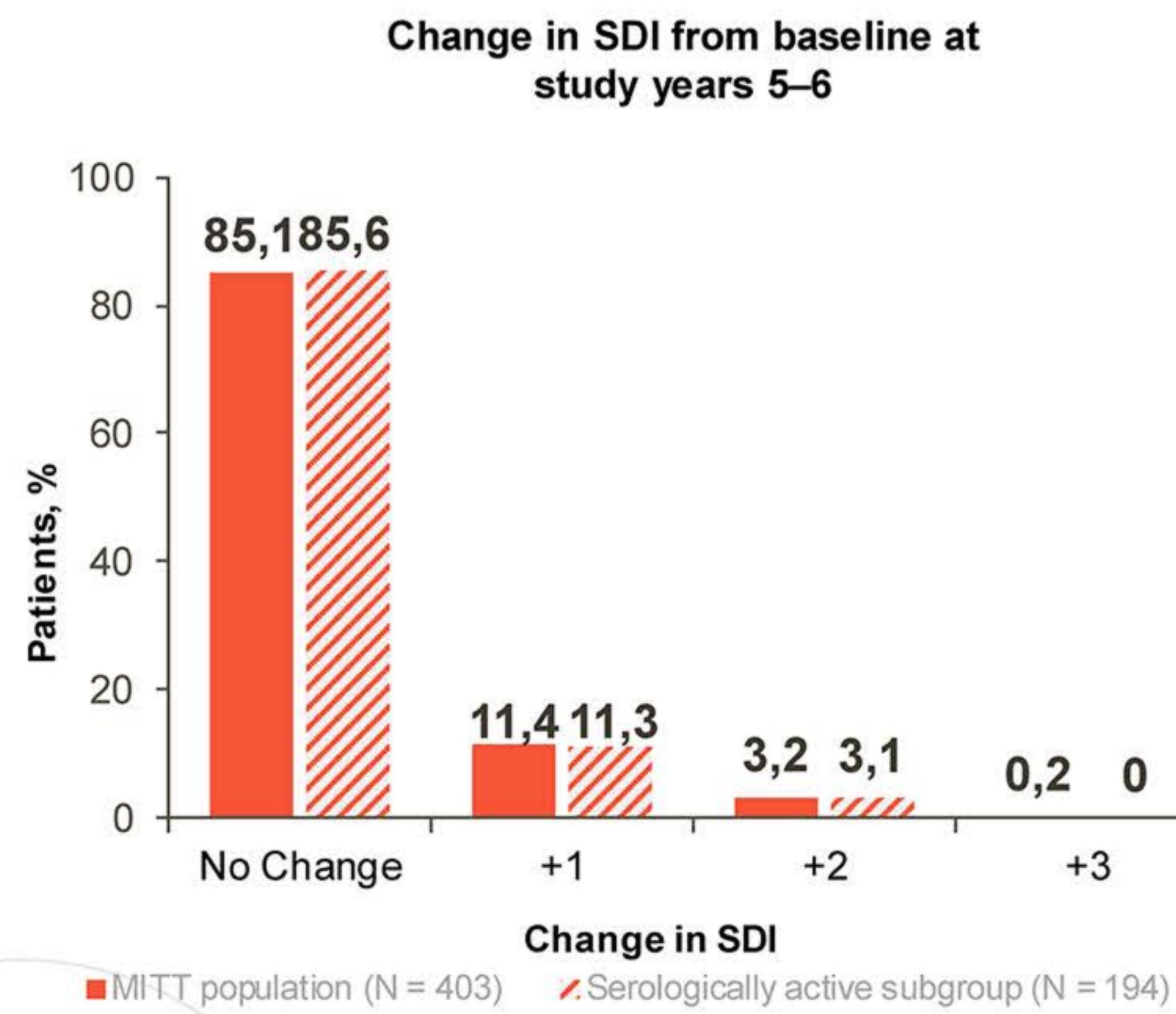
1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



Μελέτη GSK201223: Αλλαγή στο SDI score

- Μακροχρόνια θεραπεία με IV belimumab & ανάπτυξη οργανικών βλαβών

i



Προσαρμογή από Bruce IN, et al. Lupus 2016

SDI, = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index

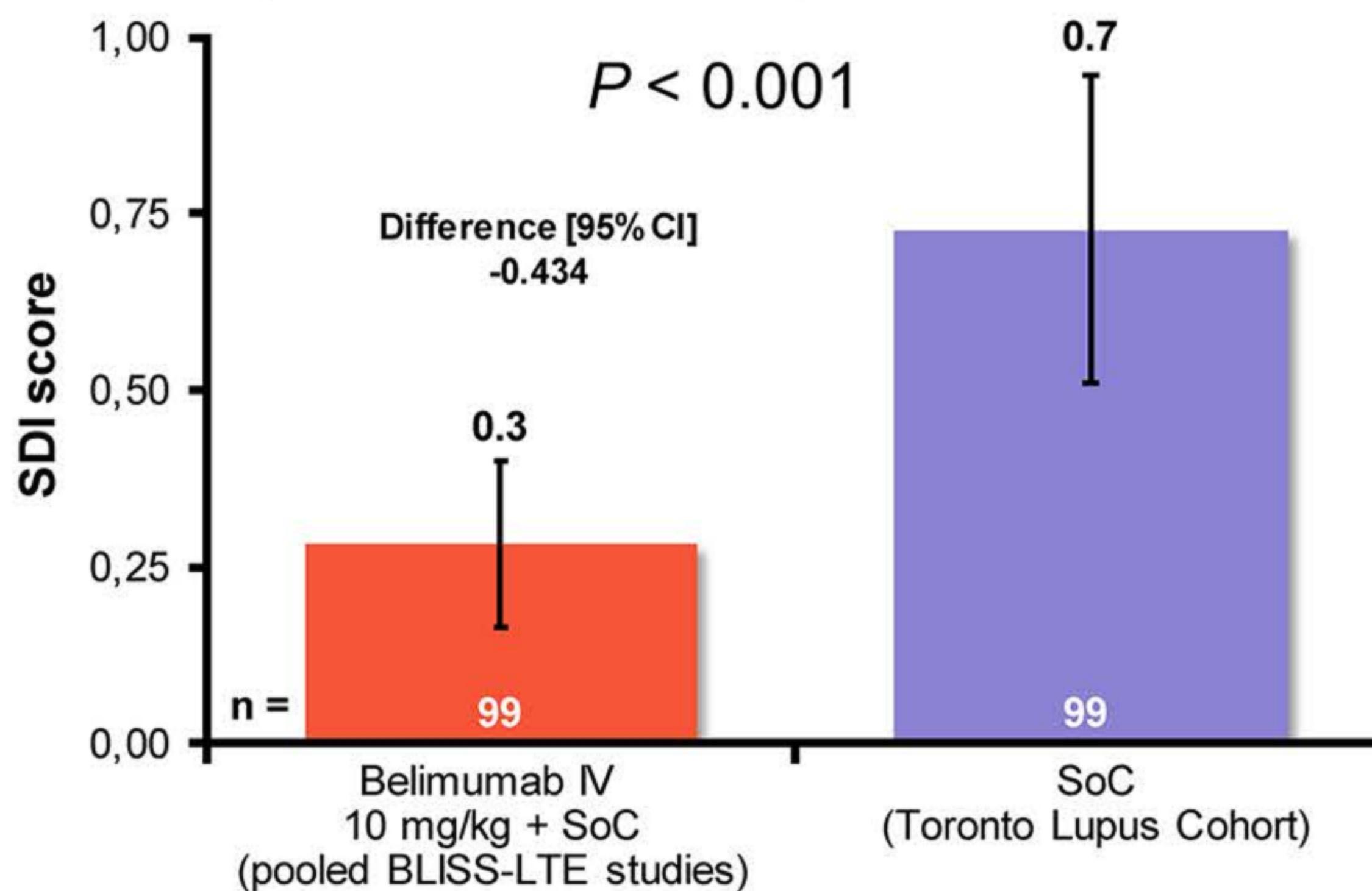
Bruce IN, et al. Lupus 2016;25:699–709



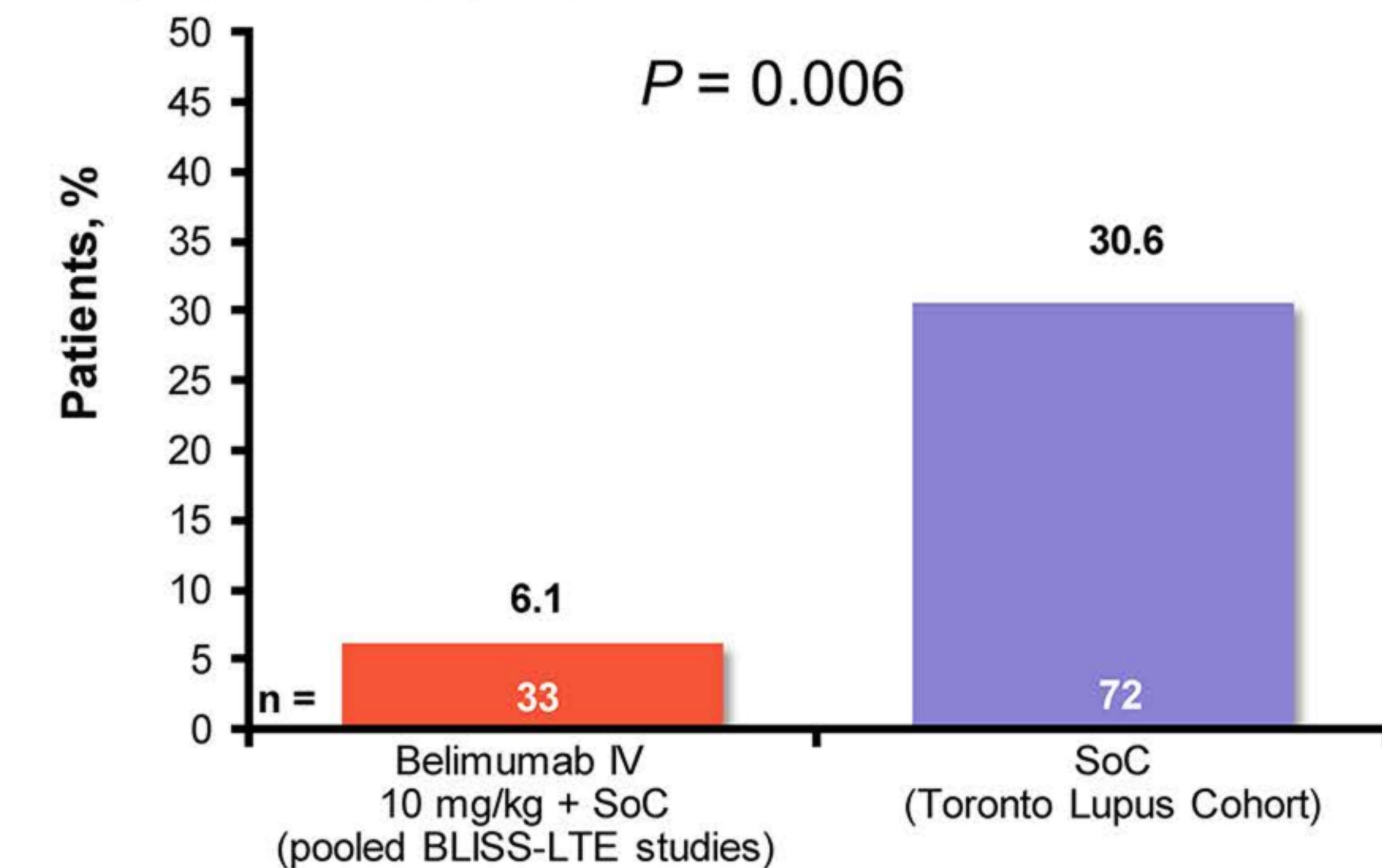
Μελέτη GSK206347: Post hoc longitudinal propensity-score-matched analysis of organ damage in pooled BLISS-LTE trials versus the Toronto Lupus Cohort

(i)

Among patients with \geq 5-year follow-up,
5-year SDI score change from baseline



Among patients with SDI increases, the proportion (%) of patients with SDI increases ≥ 2



Error bars are 95% confidence intervals.

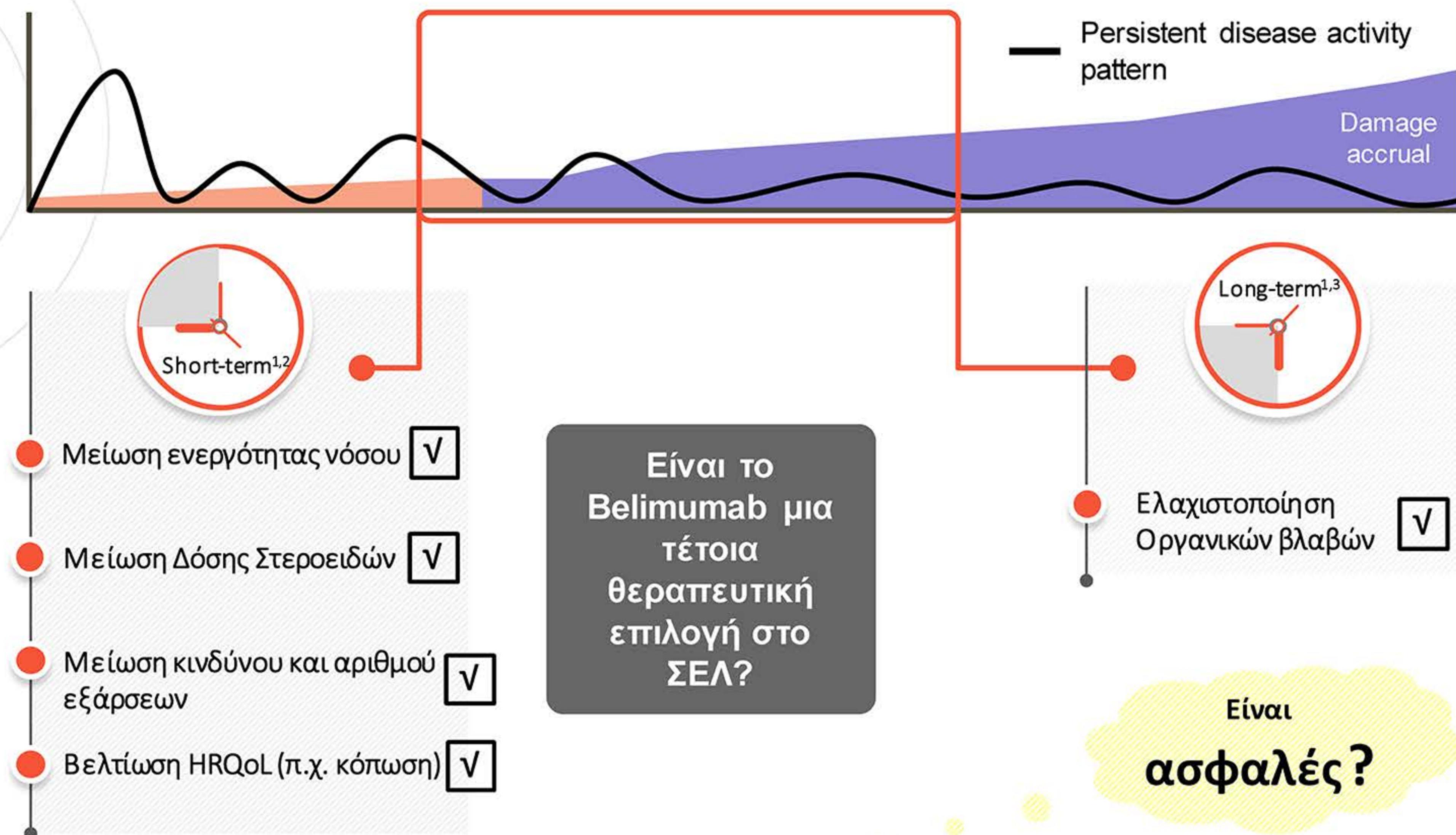
IV = intravenous; LTE = long-term extension; SDI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SoC = standard of care.

Προσαρμογή από Urowitz MB, et al. 2019

Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019;78(3):372–379.



Θεραπευτικοί Στόχοι & Belimumab



GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

1. Benlysta (belimumab) SmPC. GlaxoSmithKline (GR). October 2019; 2. Strand V, et al. Arthritis Care Res 2019; 71:829–838; 3. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:372–379.



- **Pooled Phase II & BLISS-52/76:** Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν συγκρίσιμες ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν belimumab και σε όσους λάμβαναν placebo



	Placebo + SoC (n = 675)	Belimumab 10 mg/kg + SoC (n = 674)
At least one (%):		
AE	92.7	93.0
Serious AE ^a	16.6	18.0
Severe AE ^b	15.9	15.4
Serious and/or severe ^{a,b}	22.4	23.3
Common AEs (occurring in ≥ 10%) (%)		
Headache	20.7	21.5
Upper respiratory tract infection	20.4	17.7
Arthralgia	17.3	16.8
Nausea	12.6	15.1
Urinary tract infection	12.7	13.4
Diarrhoea	9.9	12.2
Fatigue	10.5	9.8
Serious AEs (occurring in ≥ 1%) (%)		
Pneumonia	1.5	0.9
Urinary tract infection	0.7	0.7
Lupus nephritis	0.7	1.0
Pyrexia	0.4	1.3
Cellulitis	0.3	0.1

^a Serious refers to an adverse event that results in death, an immediate threat to life, inpatient hospitalization, prolongation of an existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, or a congenital/birth defect that is medically important.

^b Severe refers to a grade 3/4 adverse event.

AE = adverse event; SoC = standard of care.

Wallace DJ, et al. Lupus 2013;22:144–154.



BEL112626: Phase II extension study



13-year
long-term
continuation

Οι συχνότητες των πιο συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν σταθερές ή μειώθηκαν συνολικά από το χρόνο 1 έως τον χρόνο 11+

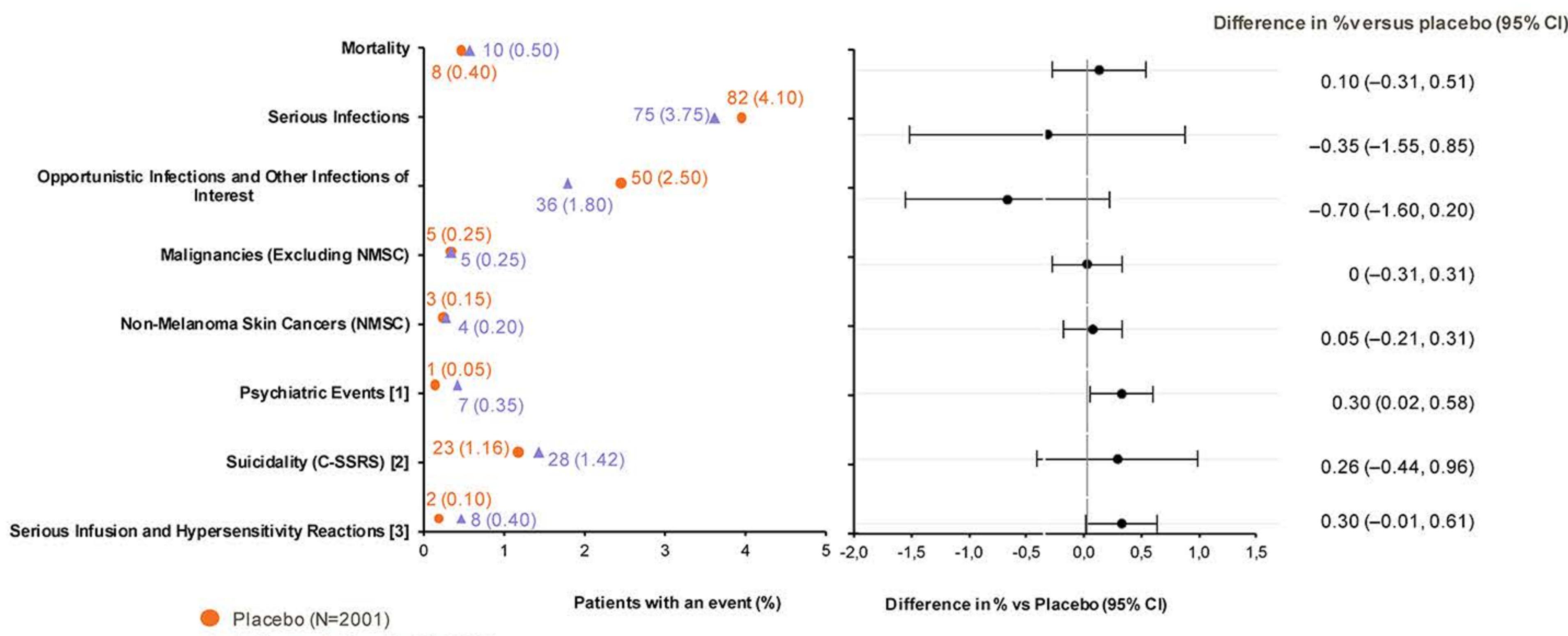




Μελέτη BASE: Θνησιμότητα και Ανεπιθύμητα συμβάντα ιδιαίτερης σημασίας



(On-Treatment Period)



Προσαρμογή από Sheikh et al. 2019

Sheikh S, Scheinberg SA, Wei CC, et al. Headline Results for a Phase 4, 52-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess Adverse Events of Special Interest (AESI) in Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Receiving Belimumab. Poster presented at: 2019 EULAR Annual European Congress of Rheumatology, June 12-15, 2019, Madrid, Spain

[1] Depression SAEs (including serious mood disorders and anxiety) per Custom MedDRA Query (CMQ, version 21.1)

[2] Treatment Emergent Suicidal Ideation or Behavior. Subjects must have at least one on-treatment C-SSRS and a pre-treatment C-SSRS assessment. [Number of Subjects: Placebo (N=1986) Belimumab 10mg/kg (N=1972)]

[3] Per Anaphylactic Reaction Broad search Custom MedDRA query (CMQ, version 21.1), occurring on or within 3 days of infusion date

Phase IV RCTs

ΟΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπτεριφορά συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονιών) ΚΑΙ αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν Belimumab



GC = glucocorticoid; HRQoL = health-related quality of life; IS = immunosuppressive.

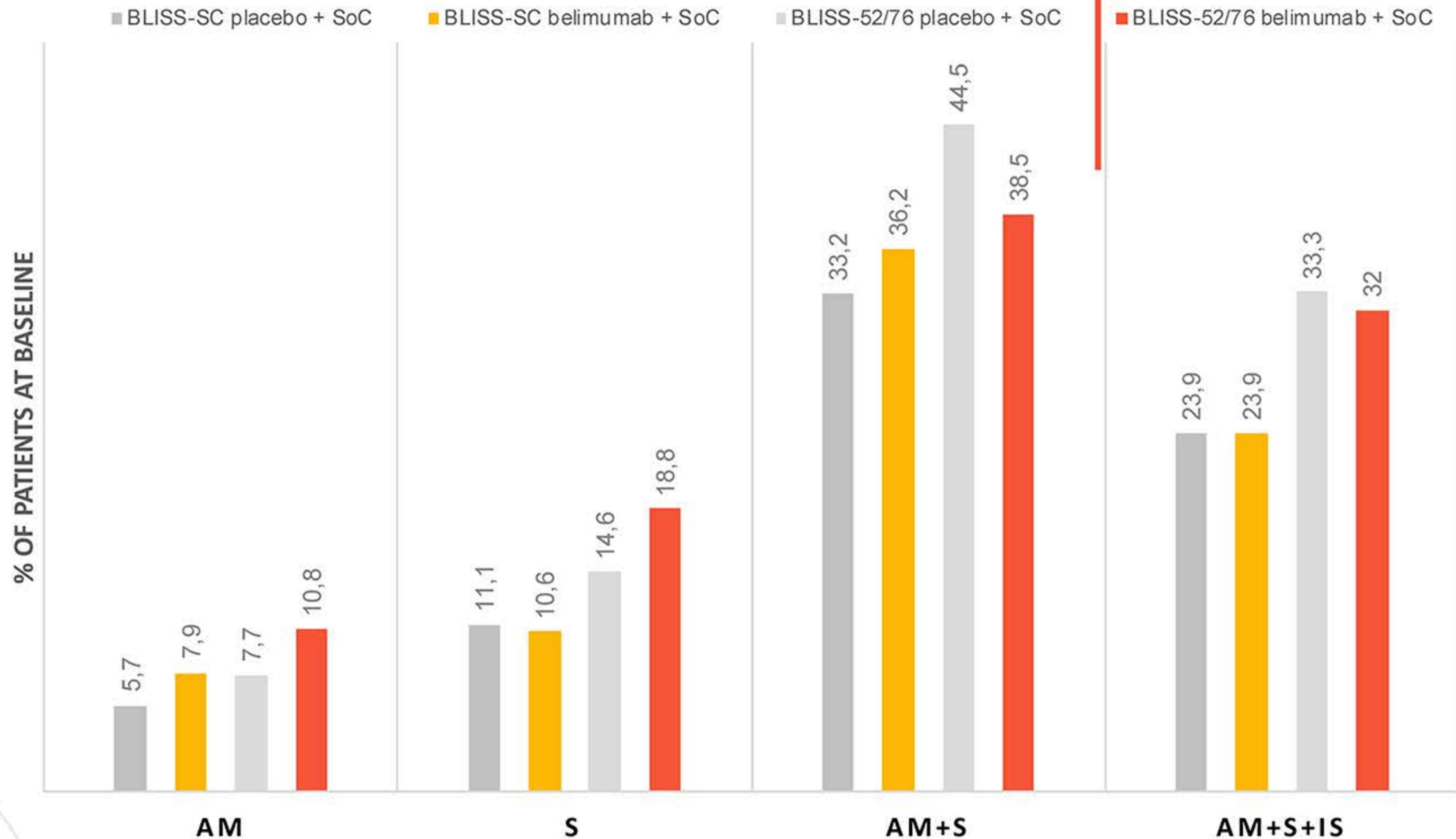
* Graph is a representation of a hypothetical disease course of a patient with SLE.

Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:736–745.



Μελέτες BLISS: Η συμβατική θεραπεία (SoC) κατά την έναρξη

The efficacy and safety of belimumab in combination with SoC was demonstrated for various groupings of steroids, AM and IS. This was a post hoc analysis of pooled efficacy and safety data from patients who received belimumab 10 mg/kg plus standard of care (SoC) or placebo (SoC) in the two Phase III, randomized trials, BLISS-52 and BLISS-76. Patients were categorized into four groups based on baseline concomitant medication usage: steroids only; antimalarials (AM) only; steroids+AM; or steroids + AM + immunosuppressants (IS). The primary endpoint was the SLE Responder Index (SRI) at Week 52.



Προσαρμογή από Navarra et al. 2011, Furie et al. 2011, Schwartig et al 2017

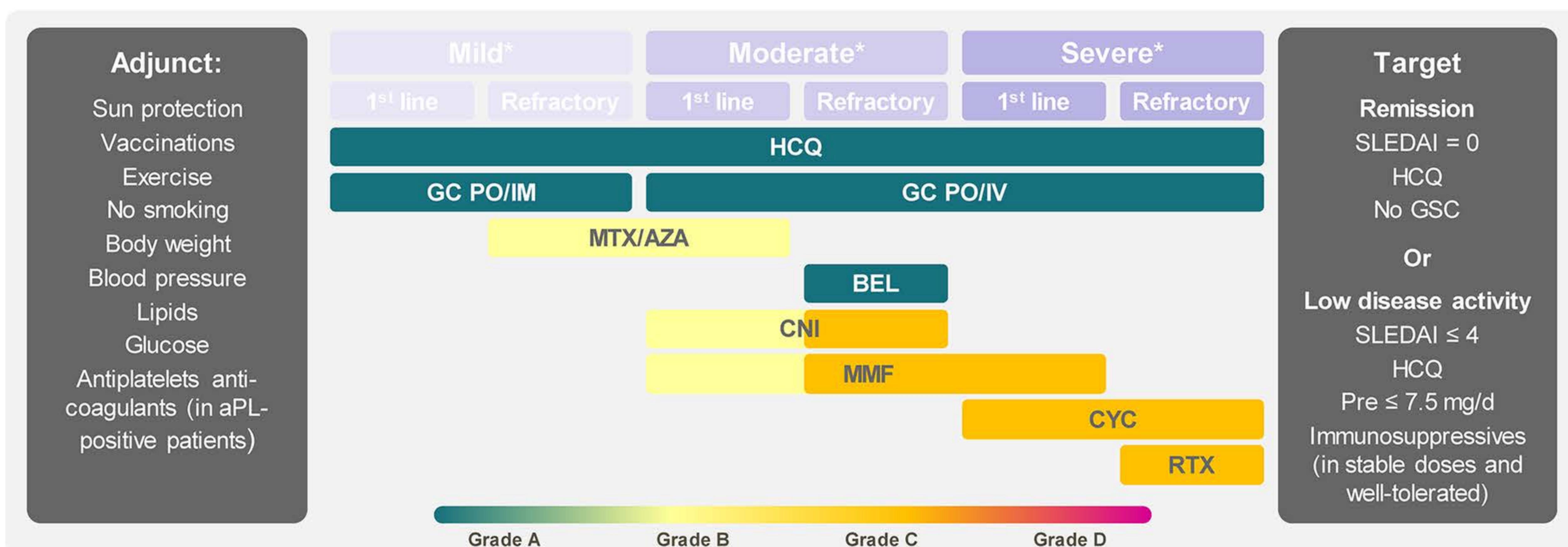
Adapted from:

1. Navarra SV, et al. Lancet 2011; 377:721–731; 2. Furie RA, et al. Arthritis Rheum 2011; 63:3918–3930;
3. Schwarting et al Lupus. 2016 Dec; 25(14): 1587–1596; 4. Stohl W, et al. Arthritis Rheum 2017; 69:1016–1027

> 50 % των ασθενών ΔΕΝ έκανε χορήγηση κάποιου ανοσοκαταστατικού κατά την έναρξη



Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2019 - Θεραπευτικός αλγόριθμος



Οι συστάσεις του 2019 της EULAR αναφέρουν ότι το belimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση^a παρά τη συνήθη ιατρική φροντίδα^b

Reproduced from [2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, Fanouriakis A. et al., *Ann Rheum Dis.*, 2019] with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Mild: constitutional symptoms/mild arthritis/rash $\leq 9\%$ BSA/PLTs $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$; SLEDAI ≤ 6 ; BILAG C or ≤ 1 BILAG B manifestation

Moderate: RA-like arthritis/rash $9-18\%$ BSA/cutaneous vasculitis $\leq 18\%$ BSA; PLTs $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$ /serositis; SLEDAI 7-12; ≥ 2 BILAG B manifestations

Severe: major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI > 12 ; ≥ 1 BILAG A manifestations)

Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089

Προσαρμογή από Fanouriakis et al. 2019



Έμμεσα και άμεσα κόστη διαχείρισης του ΣΕΛ

Έμμεσα κόστη

- Η χρόνια ενεργότητα της νόσου μπορεί να προκαλέσει **μη αναστρέψιμες οργανικές βλάβες**.¹
- Οι **εξάρσεις** και οι **οργανικές βλάβες** αποτελούν βασικούς παράγοντες του **κόστους διαχείρισης της νόσου**.^{2,3}
- Ο **πόνος**, η **κόπωση**, οι **οργανικές βλάβες** και η **μειωμένη ικανότητα** επηρεάζουν την **ψυχική και σωματική υγεία των ασθενών** (HRQoL).⁴⁻⁶
- Η νόσος επηρεάζει την **ικανότητα εργασίας των ασθενών**, οδηγώντας σε σημαντικό **έμμεσο κόστος** για την κοινωνία.^{4, 5, 7-9}
- Χρόνια ενεργότητα νόσου και συχνές εξάρσεις οδηγούν σε διαχρονικά **υψηλές δόσεις GC**. Έως και το 80% των οργανικών βλαβών **υπολογίζεται** ότι οφείλεται στη χρήση GC.^{1, 10, 11}

Άμεσα κόστη

- Ο αριθμός των ασθενών με ενεργό ΣΕΛ είναι μικρός, ήτοι **0,04 του γενικού πληθυσμού**.¹²
- Το Benlysta είναι ο **μοναδικός βιολογικός παράγοντας** για το ΣΕΛ.
- Το **ετήσιο φαρμακευτικό κόστος** ανά ασθενή της **αποζημιούμενης ενδοφλέβιας μορφής** του Benlysta είναι περίπου €11.427.¹³⁻¹⁵
- Το **ετήσιο φαρμακευτικό κοστος** ανά ασθενή της **υποδόριας μορφής** του Benlysta είναι περίπου €10.112, δηλαδή **11,5%** **χαμηλότερο** από το φαρμακευτικό κόστος της ενδοφλέβιας μορφής.¹³
- Το κόστος θεραπείας με την υποδόρια μορφή του Benlysta είναι **ακόμα χαμηλότερο** από το κόστος θεραπείας με την ενδοφλέβια μορφή, αν ληφθούν υπόψη **οι υγειονομικοί πόροι που χρειάζονται για την έγχυση της ενδοφλέβιας μορφής** έναντι της **υποδόριας που δύναται για αυτοχορήγηση**.

To αναφερόμενο ετήσιο κόστος θεραπείας αφορά ασθενή βάρους 81,9kg

1. Gladman DD, et al. J Rheumatol 2003;30:1955–1959; 2. Doria A, et al. Autoimmun Rev 2014;13:770–777; 3. Chiu TF, et al. Long-Term Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus Patients after Pregnancy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2016;11(12):e0167946. Published 2016 Dec 19. doi:10.1371/journal.pone.0167946; 4. Yazdany J, Yelin E. Health-related quality of life and employment among persons with systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(1):15–vii. doi:10.1016/j.rdc.2009.12.006; 5. Zink, A., et al. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative Arthritis Centres. Lupus. 2004; 13(7), 529–536. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu1054oa>; 6. Lau, CS; Mak, A. The socioeconomic burden of SLE. Nature Reviews. Rheumatology. 2009, v. 5 n. 7, p. 400-404, <http://hdl.handle.net/10722/139492>; 7. AndreasJönsénMD, PhD, et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts, Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 45, Issue 6, June 2016, Pages 684-690; 8. Bexelius C, et al. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports, Lupus. 2013 Jul;22(8):793-801. doi: 10.1177/0961203313491849. Epub 2013 Jun 11; 9. Ekblom-Kullberg S, et al. Education, employment, absenteeism, and work disability in women with systemic lupus erythematosus. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2015; 44(2): 157-162. doi: 10.3109/03009742.2014.953200; 10. ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis Rheum 1999;42:1785–1796; 11. Thamer M, et al. J Rheumatol 2009;36:560–564; 12. N. Danchenko, J. A. Satia, M. S. Anthony Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden, Lupus. 2006; 15(5): 308–318; 13. Τροποποιητικό Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης 06.04.2020, <https://www.moh.gov.gr>; 14, Navarra SV, et al. Lancet 2011; 377:721–731; 15. Furie RA, et al. Arthritis Rheum. 2011; 63:3918–3930



• Θεραπευτική ένδειξη του Belimumab

Το Belimumab^a ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό, θετικό για αυτοαντισώματα συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), με υψηλό βαθμό ενεργότητας της νόσου (π.χ. θετικά αντι dsDNA αντισώματα και χαμηλό συμπλήρωμα), παρά την κλασική θεραπεία.

Το Belimumab δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες ομάδες ασθενών και δεν συνιστάται σε:

- σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος
- σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (βλέπε παράγραφο 5.1)
- HIV
- ιστορικό ή ενεργό ηπατίτιδα Β ή C
- υπογαμμασφαιριναιμία (IgG <400 mg/dl) ή ανεπάρκεια IgA (IgA <10 mg/dl)
- ιστορικό μεταμόσχευσης μείζονος οργάνου ή μεταμόσχευσης αιμοποιητικών/βλαστοκυττάρων/μυελού των οστών ή μεταμόσχευσης νεφρού.

^a Intravenous belimumab is indicated for use in patients < 18 years of age.

CNS = central nervous system; HIV = human immunodeficiency virus;

IV = intravenous; IgA = immunoglobulin A.

Benlysta (belimumab). SmPC. GlaxoSmithKline; October 2019.



• Belimumab: Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι μεγαλύτερος κατά τις δύο πρώτες δόσεις, ωστόσο, ο κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε κάθε χορηγούμενη δόση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρής υπερευαισθησίας, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο. **Λοιμώξεις:** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μπελιμουμάμπης. Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με σοβαρές ή χρόνιες λοιμώξεις ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. **Προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML):** Οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά από τους ασθενείς (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα ή σημεία). Εάν υπάρχει υποψία PML, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλεισθεί η PML. **Κύηση:** Τα στοιχεία από τη χρήση του Benlysta σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Επίσημες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Το Belimumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Άλλες στοχευμένες θεραπείες Β-κυττάρων:** Το Belimumab δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων ή με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Εάν το Belimumab συγχορηγηθεί με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων ή με κυκλοφωσφαμίδη, απαιτείται προσοχή.



THANK YOU



Νοσοκομειακή τιμή Benlysta 120 mg/vial: 116,60€

Νοσοκομειακή τιμή Benlysta 400 mg/vial: 387,82€

Λιανική τιμή Benlysta 200 mg/1mL: 972,09€



Ποσοστό επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%

Για το Benlysta 200 mg/1mL δεν έχει οριστεί ακόμα ποσοστό επιχορήγησης.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του εντύπου.

Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

Κάθε 1ml προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας περιέχει 200mg μπελιμουμάμπης.

Τρόπος διάθεσης (Blue Box) φαρμακευτικού προϊόντος Benlysta ενέσιμο διάλυμα 200MG/1ML: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο & μπορεί να συνεχίζεται & εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

BENLYSTA SPC



Adobe Acrobat
Document

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή

Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε:

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα
φάρμακα



Το εμπορικό σήμα ανήκει ή έχει παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK.

© 2020 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα

Τηλ.: 210 6882100

...



•

○

●

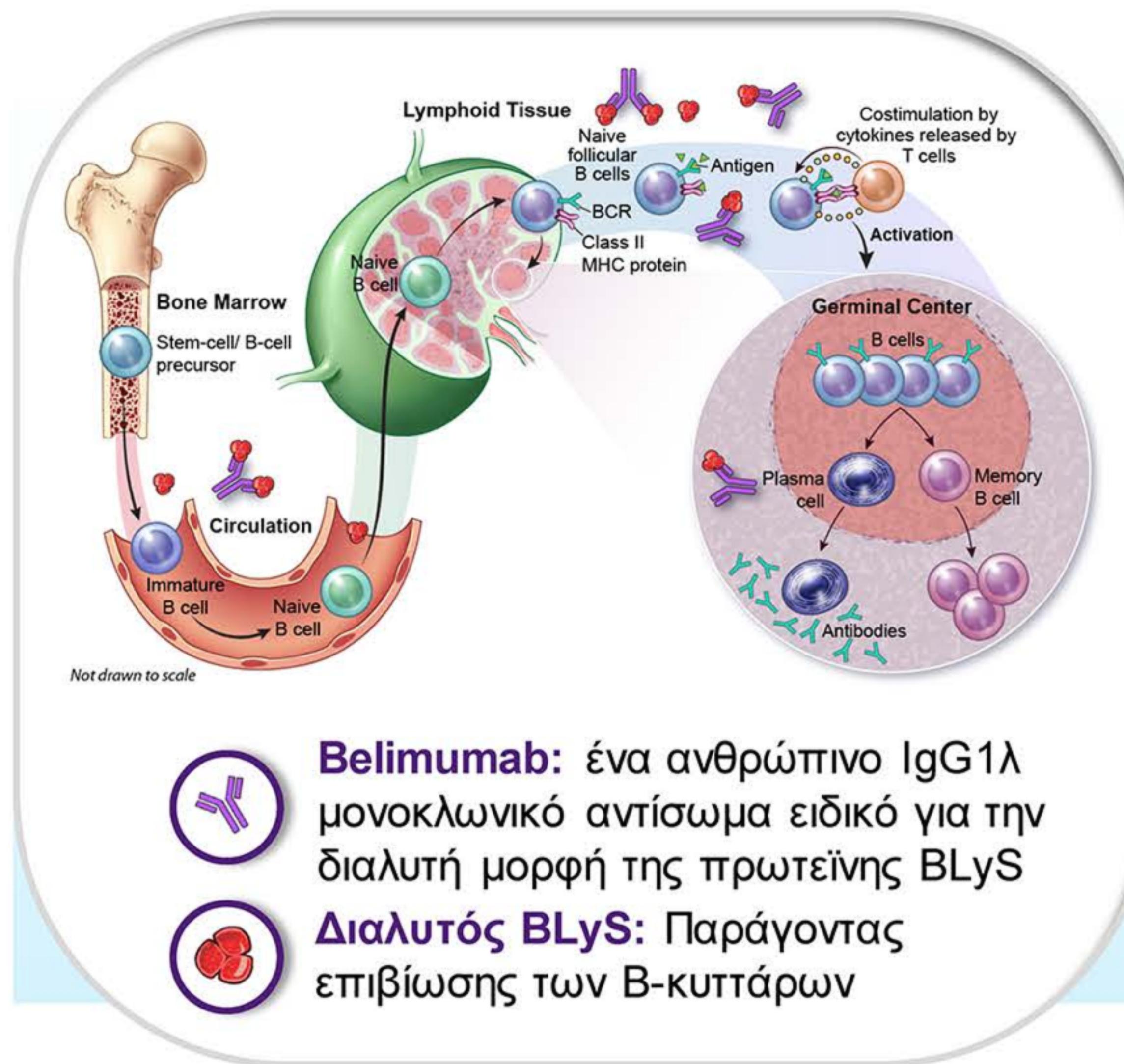


Back-up Slides





Μηχανισμός δράσης: Το belimumab αναστέλλει τη δέσμευση του διαλυτού BLyS στους υποδοχείς του στα B κύτταρα



BCR = B-cell receptor; BLyS = B-lymphocyte stimulator;
Ig = immunoglobulin; mAb = monoclonal antibody;
MHC = major histocompatibility complex.

Δεσμεύοντας τον BLyS, το Belimumab¹⁻⁴:

- αναστέλλει την επιβίωση των B κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοδραστικών B κυττάρων
- Επιτρέπει σε περισσότερα B-κύτταρα να οδηγηθούν σε απόπτωση
- και μειώνει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες

Το Belimumab δεν δεσμεύει άμεσα τα B κύτταρα και επομένως δε μειώνει άμεσα τον πληθυσμό των B-κυττάρων^{1,2}

1. Baker KP, et al. Arthritis Rheum 2003;48:3253–3265; 2. Cancro MP, et al. J Clin Invest 2009;119:1066–1073;
3. University of Tokyo. Chapter 21.2 Immune cells and structure In A comprehensive approach to life sciences 2nd ed.
Available at: http://csls-text3.c.u-tokyo.ac.jp/active/21_02.html (Accessed July 2019); 4. Do RKG, et al. J Exp Med 2000;192:953–964.



• **Ποιοι ασθενείς με ΣΕΛ αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο?**

Χαρακτηριστικά νόσου¹⁻⁹

- Υψηλότερα σκορ ενεργότητας νόσου
- Βλεννογονοδερματικές, ανοσολογικές και μυοσκελετικές κλινικές εκδηλώσεις
- Συχνές εξάρσεις
- Κόπωση
- Χρήση Κορτικοστεροειδών



Οι ασθενείς είναι πιθανό να έχουν:¹⁻⁹

Ορολογική ενεργότητα, όπως υψηλά επίπεδα anti-dsDNA και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος

Περισσότερες από μία κλινικές εκδηλώσεις,
(βλεννογονοδερματικές, μυοσκελετικές)

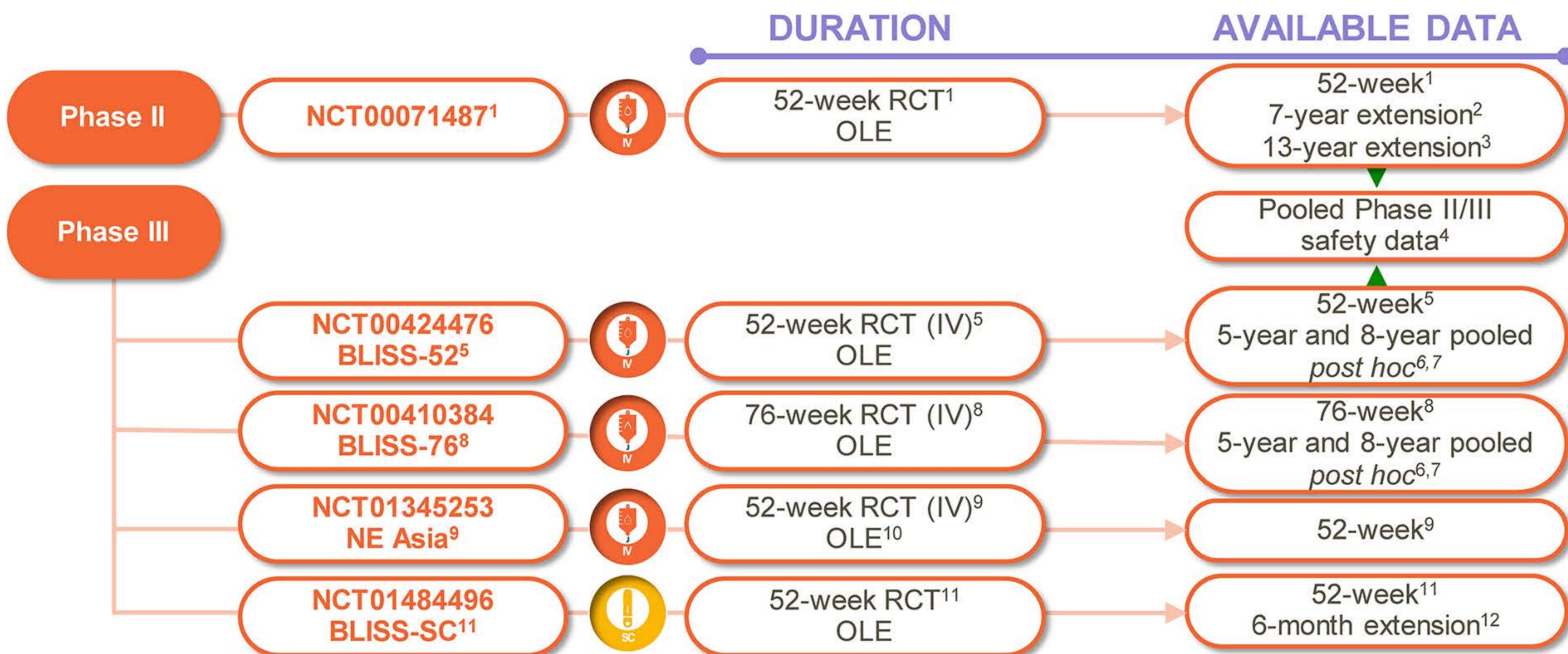
Εμμένουσα ενεργότητα νόσου παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών

↓
c3

1. Navarra SV, et al. Lancet 2011;377(9767):721–731;
2. Furie R, et al. Arthritis Rheum 2011;63(12):3918–3930;
3. van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2012;71(8):1343–1349;
4. Collins CE, et al. Lupus Sci Med 2016;3(1):e000118;
5. Schwarting A, et al. Rheumatol Ther 2016;3(2):271–290;
6. Touma Z, et al. Rheumatol Int 2017;37(6):865–873;
7. Manzi S, et al. Ann Rheum Dis 2012;71(11):1833–1838;
8. Zhang F, et al. Ann Rheum Dis 2018;77(3):355–363;
9. Stohl W, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69(5):1016–1027.



Το κλινικό πρόγραμμα του Belimumab: Μελέτες φάσης II και III*



* Adapted from data presented in references 1–9.

IV = intravenous; NE = North East; OLE = open-label extension;
RCT = randomized controlled trial; SC = subcutaneous.

1. Wallace DJ, et al. Arthritis Care Res 2009;61:1168–1178; 2. Ginzler EM, et al. J Rheumatol 2014;41:300–309; 3. Wallace S, et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:1125–1134; 4. Wallace DJ, et al. Lupus 2013;22:144–154; 5. Navarra SV, et al. Lancet 2011;377:721–731;
6. Bruce IN, et al. Lupus 2016;25:699–709; 7. Van Vollenhoven R, et al. Rheumatol 2019; [Epub ahead of print]; 8. Furie R, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3918–3930; 9. Zhang F, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:355–363; 10. NCT01597622. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597622> (Accessed July 2019); 11. Stohl W, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:1016–1027; 12. Doria A, et al. Lupus 2018;27:1489–1498.



BLISS-52/76

Χαρακτηριστικά ασθενών



Key Inclusion/Exclusion for blinded trials

- Diagnosis of SLE by ACR criteria
- SELENA-SLEDAI ≥ 6
- Seropositivity (ANA $\geq 1:80$ and/or anti-dsDNA ≥ 30 IU/ml)
- On stable standard SLE therapy
- Severe active CNS lupus
- Severe active lupus nephritis
 - Proteinuria >6 g/24h
 - Creatinine >2.5 mg/dl
 - Haemodialysis within 90 days

BLISS-52/76 ^{1,2} Baseline Characteristics	ITT N = 1684
Female, %	94.1
Age, mean	47.8
SLE duration, years, mean \pm SD	6.38 \pm 6.35
SELENA-SLEDAI, mean \pm SD	9.71 \pm 3.76
SELENA-SLEDAI score %	
≤9	47.9
≥10	52.1
SS Renal Involvement ^a %	15.9
Anti-dsDNA ≥ 30 IU/ml (%)	69.4
Complement levels, (%)	
Low C3 <90 mg/dl	45.0
Low C4 <16 mg/dl	56.1
SDI score, mean \pm SD	0.8 \pm 1.2
Corticosteroid use %	86.3
>7.5 mg/day	58%
Immunosuppressant use %	48.7
Antimalarial use %	65.3

ACR: American College of Rheumatology; AE: adverse event; BILAG : British Isles Lupus Assessment Group; MITT : modified intent-to-treat; SD : standard deviation; SDI : Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index; SELENA-SLEDAI : Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SoC : standard of care.



BLISS-52/76: Συγχορηγούμενες θεραπείες



Therapy stable for
30 days

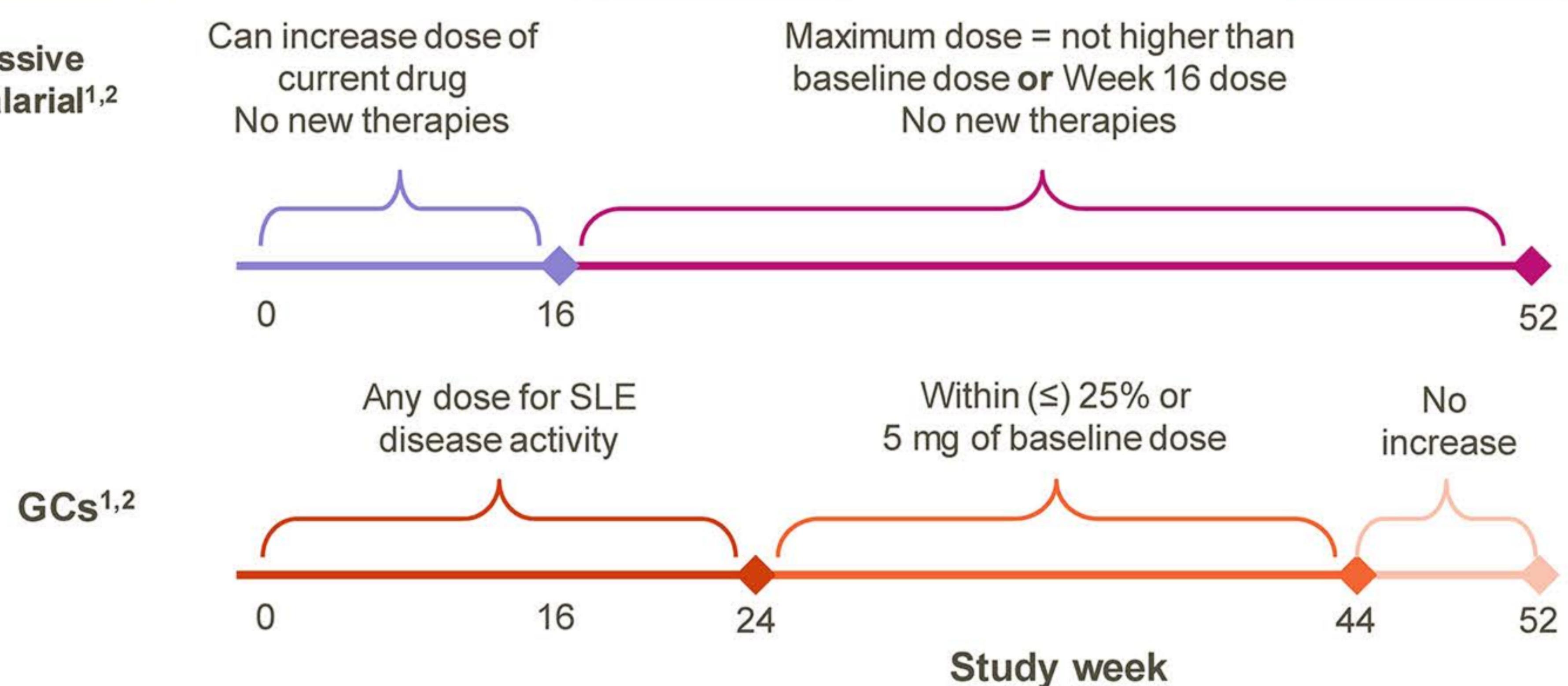
Optimization of
dosages of
SoC therapies

Comparison with
experimental drug
delivered at a
fixed dose

**Immunosuppressive
therapy or antimarial^{1,2}**

Can increase dose of
current drug
No new therapies

Maximum dose = not higher than
baseline dose **or** Week 16 dose
No new therapies



GC = glucocorticoid;
SoC = standard of care.

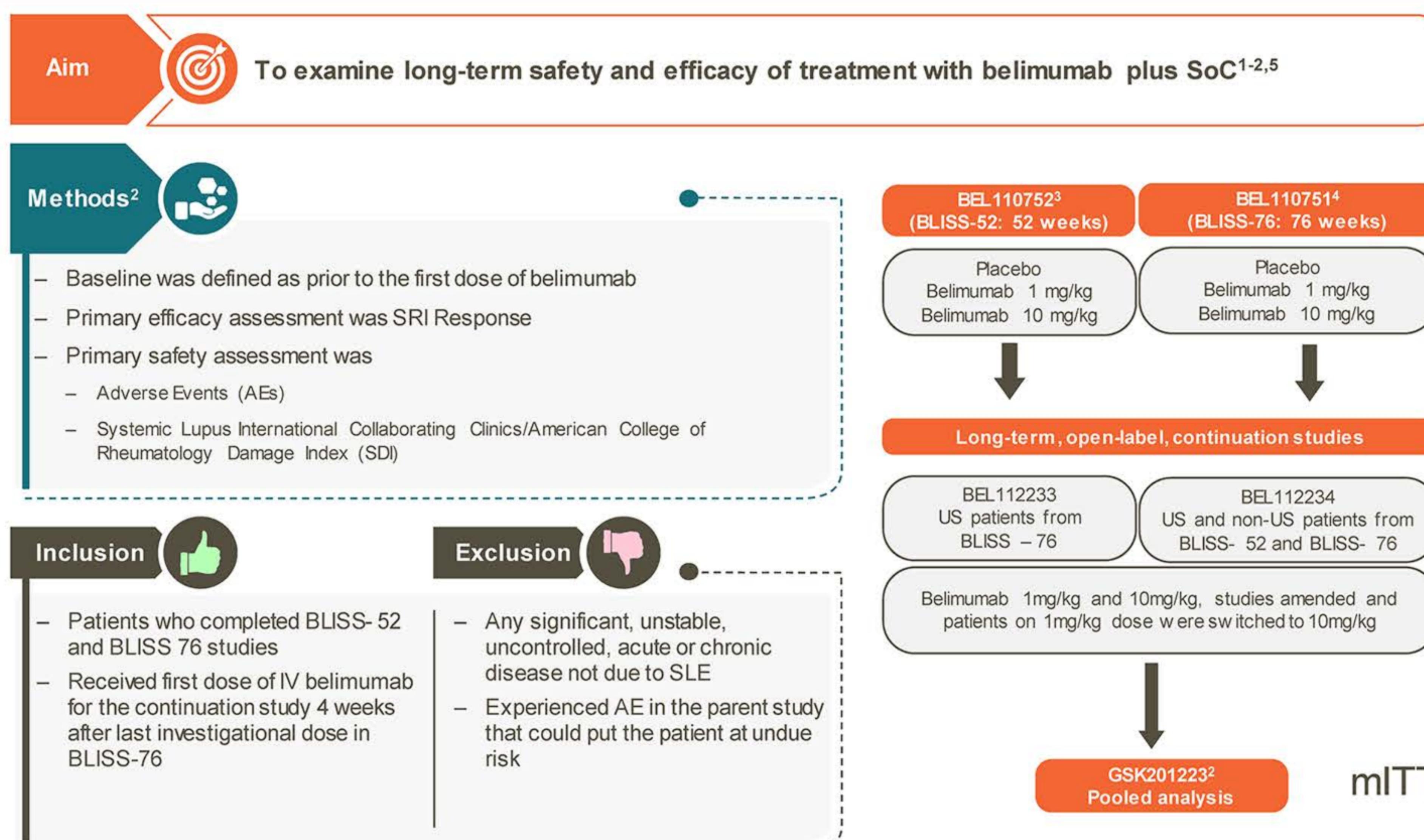
1. Navarra SV, et al. Lancet 2011;377:721–731;

2. Furie R, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3918–3930.



BLISS phase III trials extension phase

Study Design: BEL112233; BEL112234 & GSK201223



1. clinicaltrial.gov NCT 00712933 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712933?term=benlysta&phase=2&rank=9>; 2. Bruce IN, et al. Lupus 2016;25:699–709;3. Navarra SV, et al. Lancet 2011; 377:721–731
4. Furie RA, et al. Arthritis Rheum. 2011; 63:3918–3930;5. Furie A, et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70(6):868-877



GSK201223: Baseline patient characteristics

~40% of patients had organ damage present at baseline



Key Inclusion/Exclusion for blinded parent trials

- Diagnosis of SLE by ACR criteria
- SELENA-SLEDAI ≥ 6
- Positive autoantibodies at screening
- Severe active CNS lupus and lupus nephritis excluded
- On stable standard therapy for SLE

Characteristic	MITT (N=998)	
Female, n (%)	940	(94.2)
Age, mean (SD)	38.7	(11.49)
SLE disease duration (years), mean (SD)	6.7	(6.24)
SELENA-SLEDAI, mean (SD)	8.2	(4.18)
SELENA-SLEDAI ≥ 10 , n (%)	364	(36.5)
SDI category (n=996), n (%)	0 1 ≥ 2 Missing	585 (58.6) 235 (23.5) 176 (17.6) 2 (0.2)
SDI score (n=996), mean (SD)	0.7 (1.19)	
SLE flare index, n (%)	≥ 1 flare ≥ 1 severe flare	186 (18.6) 8 (0.8)
BILAG organ domain, n (%)	$\geq 1A$ or $2B$ $\geq 1A$ $\geq 1B$ No A or B	462 (46.3) 128 (12.8) 738 (73.9) 224 (22.4)

ACR; American College of Rheumatology; AE: adverse event; BILAG : British Isles Lupus Assessment Group; MITT : modified intent-to-treat; SD : standard deviation; SDI : Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index; SELENA-SLEDAI : Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SoC : standard of care.



SLICC/ACR Damage Index (SDI)

Organ Systems



Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change or optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) or major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebral vascular accident ever (score 2 >1),	1(2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured GFR <50%	1
Proteinuria ≥3.5 g/24 hrs	1
or	
ESRD (regardless of dialysis or transplantation)	3
Cardiovascular	
Angina or coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6)	1
Pericarditis for 6 months, or pericardectomy	1
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and X-ray)	1
Shrinking lung (X-ray)	1
Pleural fibrosis (X-ray)	1
Pulmonary infarction (X-ray) or resection not for malignancy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb (score 2 if >1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel (below duodenum), spleen, liver or gall bladder ever (score 2 if > 1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement or with pseudocyst	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if > 1)	1 (2)
Osteomyelitis	1

ESRD: end-stage renal disease; GFR: glomerular filtration rate; SDI: SLE damage index; SLE: Systemic Lupus Erythematosus;

Gladman D, et al. Arthritis Rheum 1996;39:363-369



BEL112626: Extension study of LBSL02 phase II trial – 13 years

Study design -13 year follow up



Aim



To investigate the long-term safety and efficacy of intravenous (IV) belimumab plus standard of care (SoC) therapy up to 13 years in systemic lupus erythematosus (SLE) patients

Design



Multi-center, open-label, continuation trial where subjects received belimumab (IV) 10 mg/kg every 4 weeks as an add-on to their SoC SLE therapy for a period of 13 years study

Inclusion criteria:

- 18 Years and older
- Subjects who completed LBSL02 through Day 532/Day 476
- Had an improvement in PGA from their respective baseline



Exclusion criteria:

- Required >2 courses of corticosteroids for treatment of severe SLE flares in last 5 months of LBSL02
- Had an SLE flare during the last 30 days of LBSL02 and through the 1st dose in LBSL99
- Used prohibited medications* during their participation in LBSL02



Primary & Secondary endpoints



Safety assessment - adverse events (AEs), change in laboratory parameters, vital signs and immunogenicity

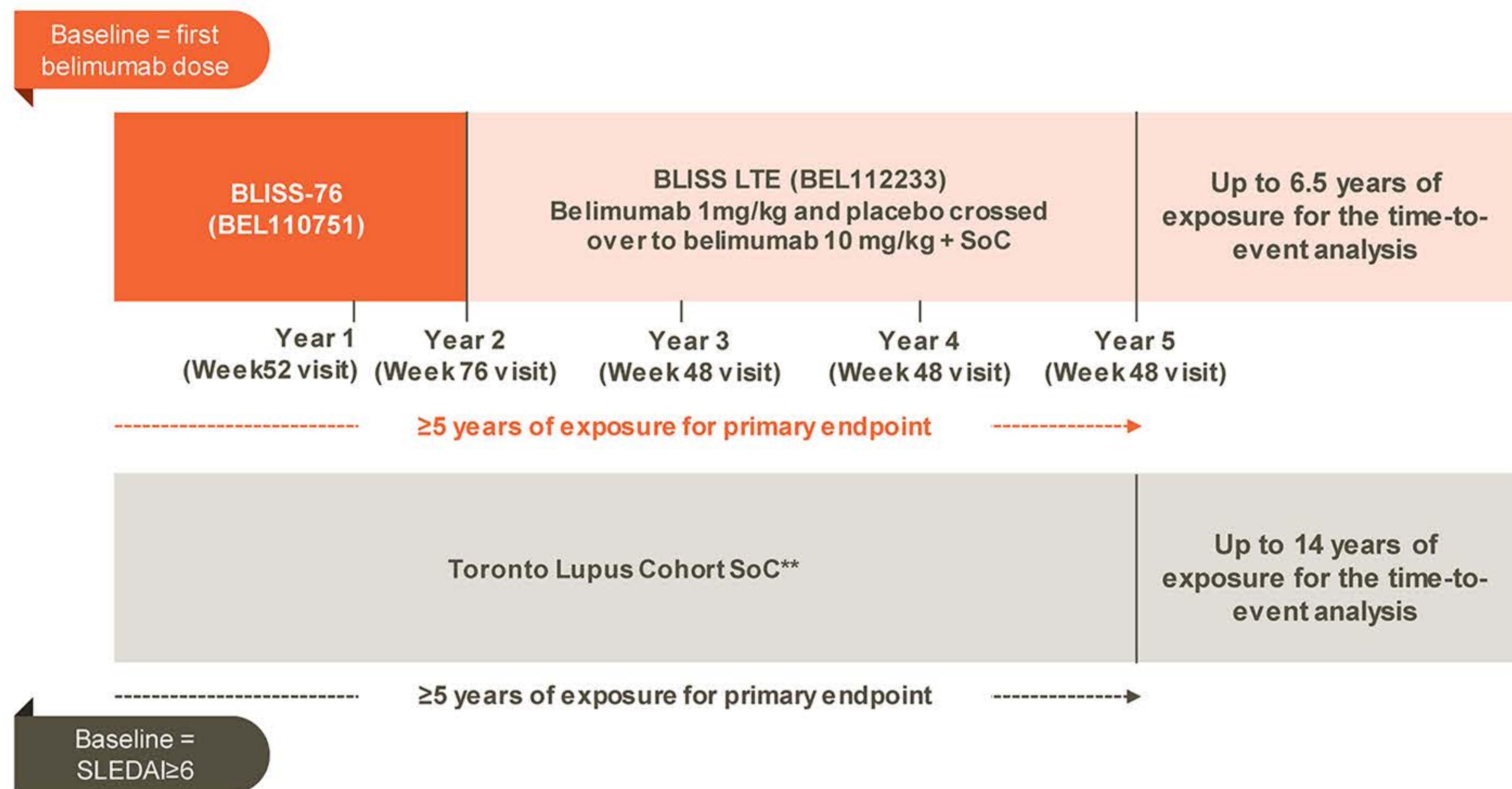
Selected efficacy endpoints – SRI4 response and SFI score (measured every 16 weeks) and change in steroid use (measured at 4-week intervals)

*Biologic therapeutic agents: adalimumab (Humira™), etanercept (Enbrel™), infliximab (Remicade™), rituximab (Rituxan™); IV cyclophosphamide, PGA: Physician's Global Assessment;



GSK206347: Study design

Propensity score-matched (PSM) analysis of organ damage US LTE BLISS trials versus the Toronto lupus cohort (TLC)

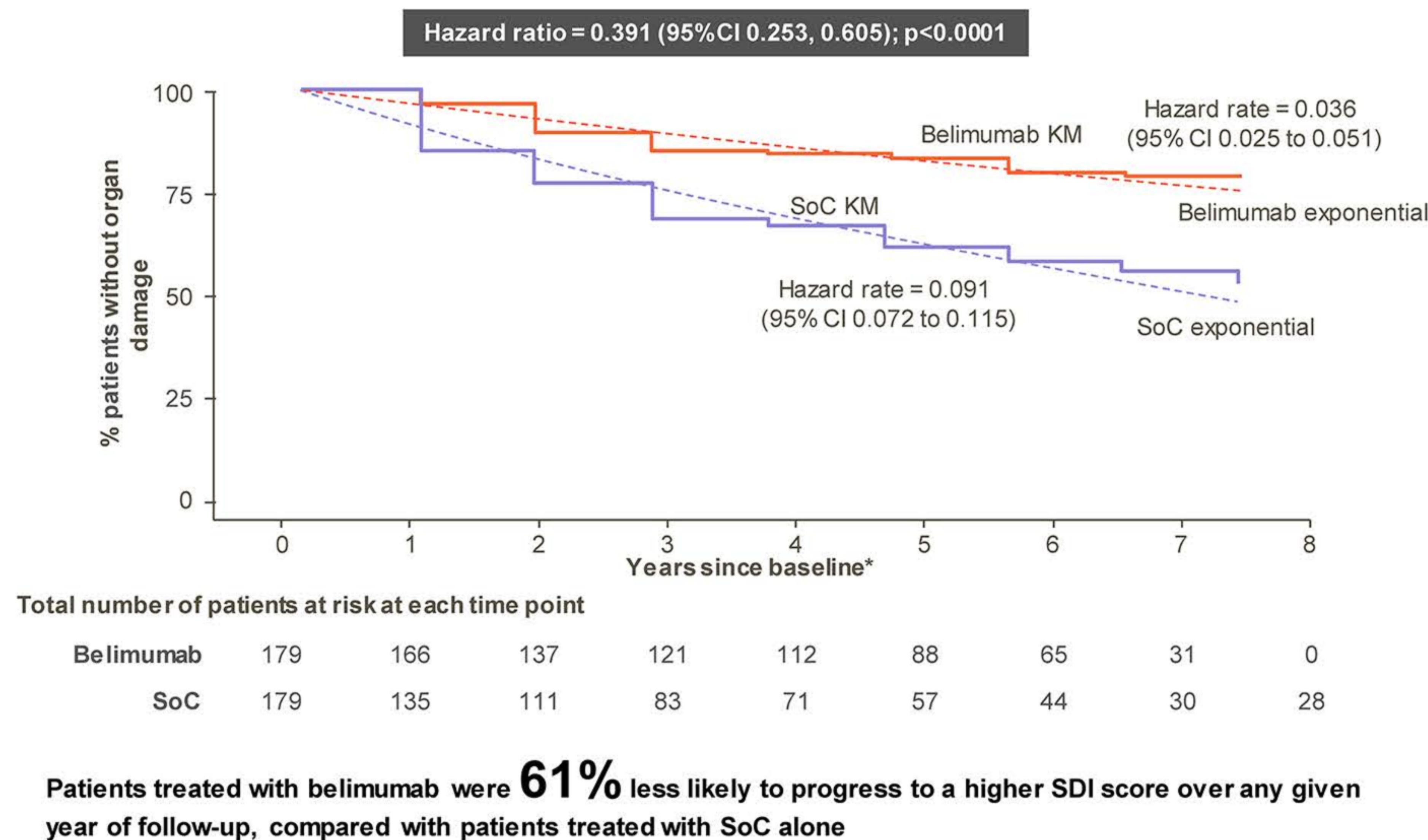


**Patients within the TLC had no exposure to belimumab as it was not available at the time
LTE: long-term extension; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: SLE Disease Activity Index;



GSK206347: Secondary Analysis

- Risk of organ damage progression



*Years are 48 weeks in length.

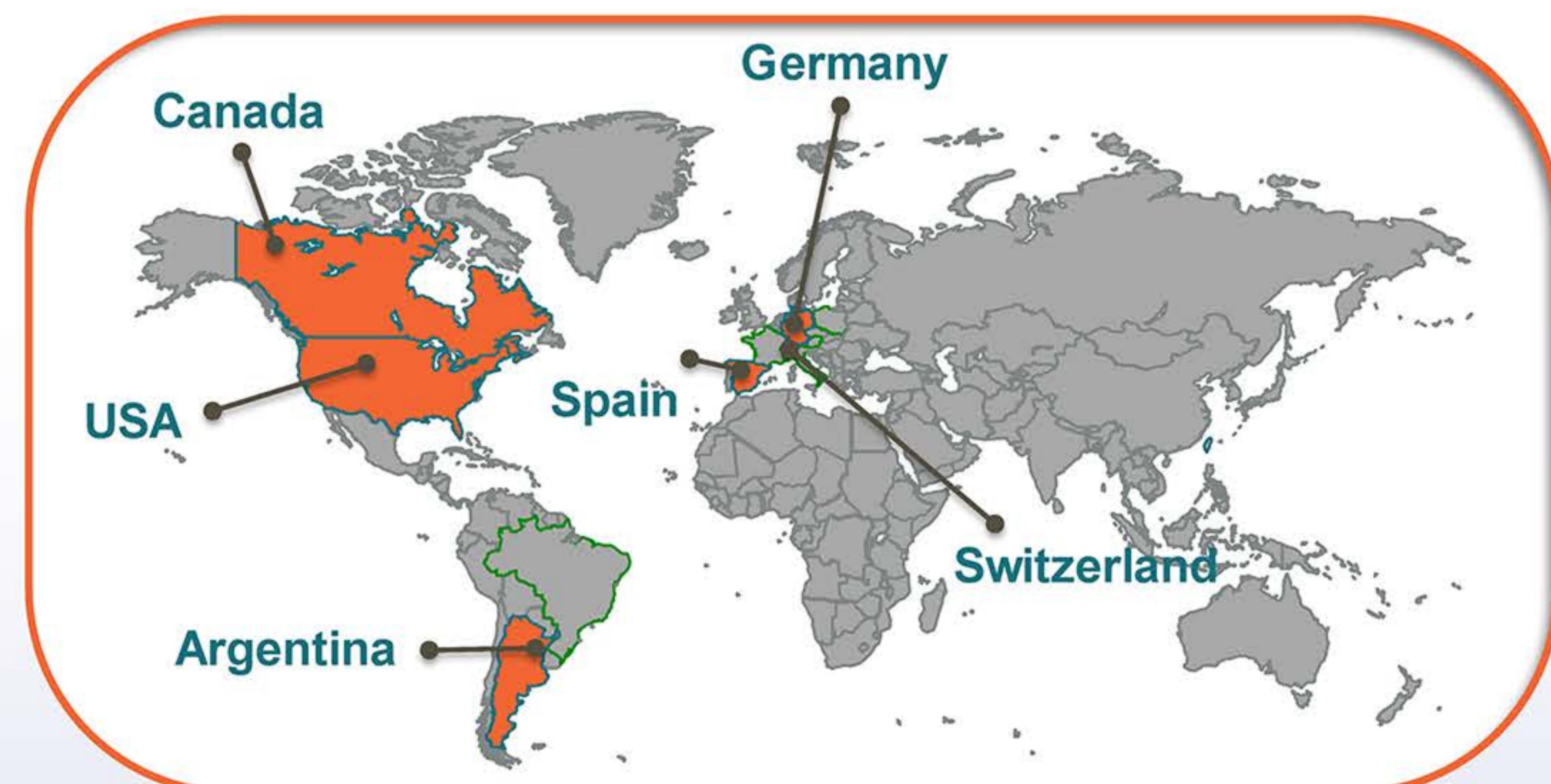


•

○

●

OBSErve studies



Follow-up treatment period (months)

Index date & 1st infusion

Primary endpoint

Data

Data

Data

0

1

2

3

4

5

6

6–12 months

12–18 months

18–24 months

First 6-month period



A real-world assessment of the use of belimumab in routine clinical care



Study details^{1–6}

- ✓ The OBSErve study is a real-world assessment of the use of IV belimumab in routine clinical care, conducted in multiple countries
- ✓ Patient data, for 6 months before and 6 months after belimumab initiation, were obtained retrospectively
- ✓ Patients ≥ 18 years of age must have received ≥ 8 infusions of IV belimumab 10 mg/kg as part of usual care (~ 6 months of use) and must have received belimumab in line with the label for that region
- ✓ NOTE: The belimumab label in European countries and Canada requires patients to have HDA (e.g., positive anti-dsDNA and low complement), which is not a requirement in the US and Argentina

Limitations^a

- As the study did not have a control arm, causal inferences about the effect of belimumab cannot be made
- Results are only applicable to patients who have received > 6 months' treatment and may therefore be weighted in favour of patients who are more likely to respond to belimumab
- Patients who withdrew or were lost to follow-up before 6 months were not included in the analysis
- The primary endpoint was clinical improvement as assessed by physician's judgement
- These data should be viewed in the context of these limitations

Study countries	US ¹	Argentina ²	Canada ³	Germany ⁴	Switzerland ⁵	Spain ⁶ (limited published data)
Common primary endpoint	Physician's assessment of overall clinical response at 6 months					
Other endpoints	Additional endpoints (flares, fatigue and other therapies) varied between studies, with common endpoints including glucocorticoid use and disease activity scores					

^a The belimumab label in European countries and Canada requires patients to have HDA (e.g., positive anti-dsDNA and low complement), which is not a requirement in the US and Argentina.
HDA = high disease activity; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index; SoC = standard of care.

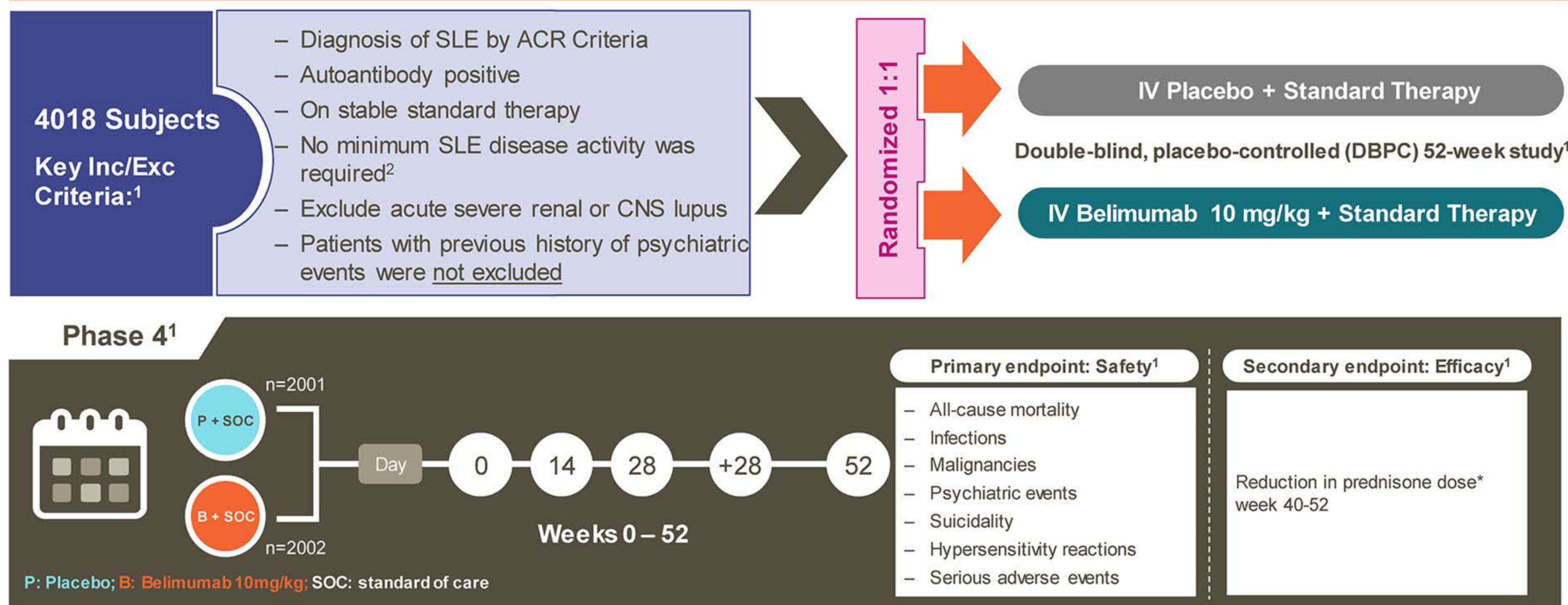
1. Collins CE, et al. Lupus Sci Med 2016;3(1):e000118; 2. Babini A, et al. Arthritis Rheumatol 2016;68(S10); 3. Touma Z, et al. Rheumatol Int 2017;37(6):865–873; 4. Schwarting A, et al. Rheumatol Ther 2016;3(2):271–290; 5. von Kempis J, et al. Swiss Med Wkly 2019;149:w20022; 6. Trentin F, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2018;54:331–343.



Belimumab Assessment of Safety in SLE (BASE)



Study Design



*Reduction in ≥25% from baseline

1. NCT01705977 Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705977> Accessed May 2019; 2. Sheikh S, Scheinberg SA, Wei CC, et al. Headline Results for a Phase 4, 52-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess Adverse Events of Special Interest (AESI) in Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Receiving Belimumab. Poster presented at: 2019 EULAR Annual European Congress of Rheumatology, June 12-15, 2019, Madrid, Spain



PLUTO study: Efficacy and safety of belimumab in patients with cSLE



Objectives



Evaluate the safety and tolerability of belimumab in the pediatric SLE population

Evaluate the pharmacokinetics of belimumab in the pediatric SLE population

Evaluate the efficacy of belimumab in the pediatric SLE population

Evaluate the effects of belimumab on the quality of life in the pediatric SLE population

Study design



Phase IIb

Randomized

Placebo-controlled

Multi-center

Double-blind

52-week study

Focus



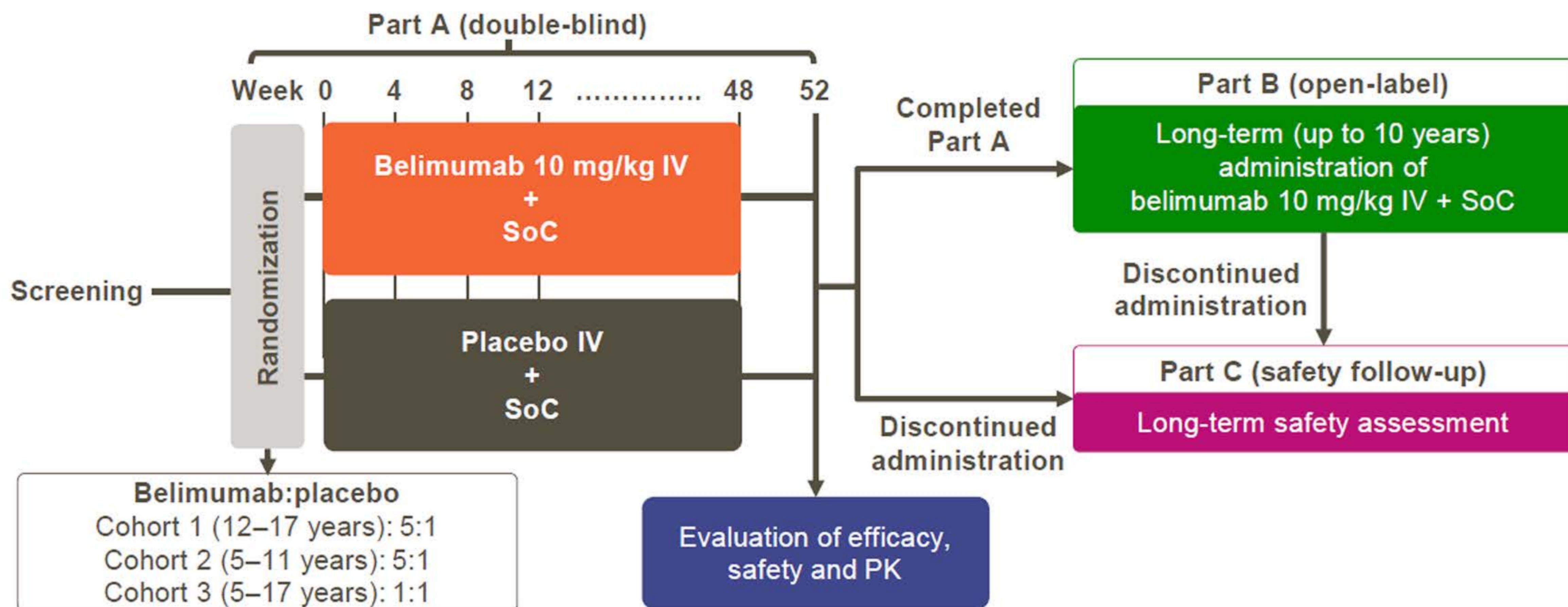
Pediatric patients aged 5-17 years with active cSLE



Study Design



Patients were randomized to one of the three cohorts and received belimumab 10 mg/kg IV or placebo





Endpoints



Primary -----

SRI4 response rate at week 52

≥ 4 -point reduction from baseline in SELENA-SLEDAI score, and

no worsening (increase of <0.30 points from baseline) in Physician's Global assessment (PhGA)

no new BILAG A organ domain score or 2 new BILAG B organ domain scores compared with baseline

Major Secondary -----

Proportion of patients achieving PRINTO/ACR 50/30 response at week 52:

- **PRINTO/ACR 50:** At least 50% improvement in any 2 core response variables with ≤ 1 of the remaining worsening by $> 30\%$
- **PRINTO/ACR 30:** At least 30% improvement in 3 core response variables with ≤ 1 of the remaining worsening by $> 30\%$

Percentage change in PRINTO/ACR cSLE core response variables at Week 52

- Parent's Global Assessment (PrGA, [patient well-being; scale 0–10])
- PhGA (disease activity; scale 0–3) 24-hour
- PedsQL physical functioning domain (scale 0–100)
- SELENA-SLEDAI
- 24-Hour Proteinuria

Proportion of patients with sustained SRI4 response at Weeks 44, 48 and 52

Proportion of patients with sustained PrGA response at Weeks 44, 48 and 52

- An improvement of >0.7 (minimally clinically important difference)

Others -----

Components of SRI4 at Week 52

Severe flare over 52 weeks

- Measured using SFI, modified to exclude the single criterion of increased SELENA-SLEDAI score to >12

Safety

- Treatment emergent AEs, SAEs, and AESI concentrations (geometric means) at week 52

Pharmacokinetics

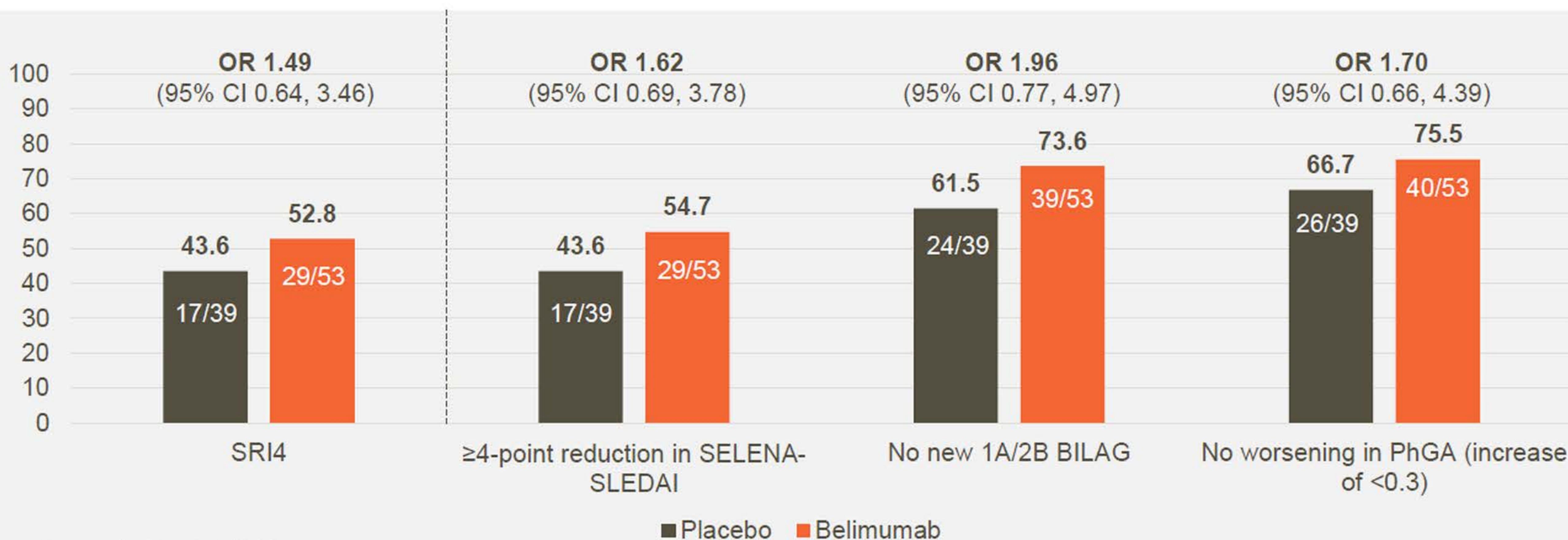
- Observed belimumab concentrations (geometric means) at week 52



Primary Efficacy Results



Components of the SRI4 response at Week 52



Προσαρμογή από Ruperto et al. 2019

All components of the SRI4 showed a higher response rate for belimumab IV (10mg/kg) versus placebo



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενέργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε 1 ml προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας περιέχει 200 mg μπελιμονυμάπης.

Προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε 1 ml προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 200 mg μπελιμονυμάπης.

Η μπελιμονυμάπη είναι ένα ανθρώπινο, IgG1λ μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο παράγεται σε κυτταροκαλλιέργεια θηλαστικών (NS0) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (ένεση)

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως απαλό κίτρινο διάλυμα, με pH 6.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Benlysta ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό, θετικό για αυτοαντισώματα συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), με υψηλό βαθμό ενεργότητας της νόσου (π.χ. θετικά αντι-dsDNA αντισώματα και χαμηλό συμπλήρωμα), παρά την κλασική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Benlysta θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εξειδικευμένο ιατρό, με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΕΛ. Συνιστάται η πρώτη υποδόρια ένεση του Benlysta να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας σε χώρο επαρκώς εξοπλισμένο για τη διαχείριση αντιδράσεων υπερευασθησίας, αν παραστεί ανάγκη. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να παρέχει κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας χορήγησης και εκπαίδευση σχετικά με σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευασθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο ασθενής μπορεί να κάνει την ένεση μόνος του ή μπορεί ο φροντιστής του ασθενούς να χορηγεί το Benlysta εφόσον ο επαγγελματίας υγείας το κρίνει σκόπιμο.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg άπαξ εβδομαδιαίως, χορηγούμενη υποδορίως. Η δόση δεν βασίζεται στο βάρος (βλέπε παράγραφο 5.2).



Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται συνεχώς. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Benlysta θα πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει βελτίωση στον έλεγχο της νόσου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Εάν χαθεί μία δόση, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με την επόμενη δόση στη συνήθη ημέρα χορήγησής της ή να ξεκινήσουν ένα νέο εβδομαδιαίο σχήμα από την ημέρα που χορηγήθηκε η χαμένη δόση. Δεν είναι απαραίτητο να χορηγηθούν δύο δόσεις την ίδια ημέρα.

Εάν οι ασθενείς επιθυμούν να αλλάξουν την ημέρα της εβδομαδιαίας δόσης, μπορεί να δοθεί νέα δόση στη νέα προτιμώμενη ημέρα της εβδομάδας. Από εκείνη την ημέρα και μετά, ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με το νέο εβδομαδιαίο σχήμα, ακόμα και αν το δοσολογικό διάστημα μπορεί προσωρινά να είναι μικρότερο της μίας εβδομάδας.

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

Εάν κάποιος ασθενής μεταβεί από ενδοφλέβια χορήγηση Benlysta σε υποδόρια χορήγηση, η πρώτη υποδόρια ένεση θα πρέπει να χορηγηθεί 1 έως 4 εβδομάδες μετά την τελευταία ενδοφλέβια δόση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta σε ηλικιωμένους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών περιορίζονται σε <1,8% του μελετηθέντος πληθυσμού. Συνεπώς, η χρήση του Benlysta σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Σε περίπτωση που η χορήγηση του Benlysta σε ηλικιωμένους ασθενείς κριθεί απαραίτητη, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μπελιμούμαπτη έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με ΣΕΛ και νεφρική δυσλειτουργία. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται, ωστόσο, προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω έλλειψης δεδομένων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το Benlysta σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, δεν θεωρείται πιθανό να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της υποδόριας χορήγησης του Benlysta σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για υποδόρια ένεση. Οι συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι η κοιλιακή χώρα ή ο μηρός. Όταν η ένεση γίνεται στην ίδια περιοχή, θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να χρησιμοποιούν διαφορετική θέση ένεσης κάθε εβδομάδα. Οι ενέσεις δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να γίνονται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, με εκχυμώσεις, ερυθρό ή σκληρό.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση του Benlysta σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών (βλέπε Οδηγίες βήμα προς βήμα).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.



4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

To Benlysta δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες ομάδες ασθενών και δεν συνιστάται σε:

- σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος
- σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (βλέπε παράγραφο 5.1)
- HIV
- ιστορικό ή ενεργό ηπατίτιδα B ή C
- υπογαμμασφαιριναιμία ($IgG <400 \text{ mg/dl}$) ή ανεπάρκεια IgA ($IgA <10 \text{ mg/dl}$)
- ιστορικό μεταμόσχευσης μείζονος οργάνου ή μεταμόσχευσης αιμοποιητικών/βλαστοκυττάρων/μυελού των οστών ή μεταμόσχευσης νεφρού.

Ταυτόχρονη χρήση με στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων ή με κυκλοφωσφαμίδη

To Benlysta δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων ή με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Εάν το Benlysta συγχορηγηθεί με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων ή με κυκλοφωσφαμίδη, απαιτείται προσοχή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση του Benlysta μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που μπορεί να είναι σοβαρές και θανατηφόρες. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Benlysta και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι μεγαλύτερος κατά τις δύο πρώτες δόσεις, ωστόσο, ο κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε κάθε χορηγούμενη δόση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρής υπερευαισθησίας, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το γεγονός ότι είναι πιθανό να εμφανίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την ημέρα ή αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση, καθώς και για τα πιθανά σημεία και συμπτώματα και την πιθανότητα επανεμφάνισης. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να διατίθεται στον ασθενή. Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου έχουν επίσης παρατηρηθεί και περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, μυαλγία, κεφαλαλγία και οίδημα προσώπου.

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση, οι σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης και υπερευαισθησίας συμπεριελάμβαναν αναφυλακτική αντίδραση, βραδυκαρδία, υπόταση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια. Ανατρέξατε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Benlysta σε σκόνη για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (παράγραφος 4.4).

Λοιμώξεις

Ο μηχανισμός δράσης της μπελιμουμάπτης θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική



θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μπελιμουμάμπης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με σοβαρές ή χρόνιες λοιμώξεις ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Benlysta, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μπελιμουμάμπης, μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Ο κίνδυνος από τη χρήση του Benlysta σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση, δεν είναι γνωστός.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση, οι ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονιών) έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta, (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι γιατροί πρέπει να αξιολογήσουν τον κίνδυνο κατάθλιψης και αυτοκτονίας λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και την τρέχουσα ψυχιατρική κατάστασή του πριν από τη θεραπεία με το Benlysta και να συνεχίσουν να παρακολουθούν τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς (και τους φροντιστές όπου χρειάζεται) να επικοινωνούν με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με νέα ή επιδεινούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί με το Benlysta στη θεραπεία του ΣΕΛ. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά από τους ασθενείς (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα ή σημεία). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για οποιοδήποτε από αυτά τα νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα συμπτώματα ή σημεία και αν εμφανιστούν τέτοιου είδους συμπτώματα/σημεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγιο και εφαρμογής κατάλληλων διαγνωστικών μέτρων για PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλεισθεί η PML.

Ανοσοποίηση

Για διάστημα 30 ημερών πριν τη θεραπεία με Benlysta ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια ζώντων οργανισμών, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική ασφάλεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν εμβόλια ζώντων οργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta.

Με βάση το μηχανισμό δράσης της, η μπελιμουμάμπη ενδέχεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στην ανοσοποίηση. Ωστόσο, σε μια μικρή μελέτη που αξιολόγησε την ανταπόκριση σε ένα 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, οι συνολικές ανοσολογικές αποκρίσεις στους διαφορετικούς οροτύπους ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ΣΕΛ που ελάμβαναν Benlysta σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν τυπική ανοσοκατασταλτική θεραπεία κατά τη στιγμή του εμβολιασμού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με ανταπόκριση σε άλλα εμβόλια.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το Benlysta δεν επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα διατήρησης προστατευτικής ανοσολογικής ανταπόκρισης σε εμβολιασμούς που έχουν γίνει πριν τη χορήγηση του Benlysta. Σε μία υπομελέτη βρέθηκε ότι, μία μικρή ομάδα ασθενών που είχε προηγουμένως λάβει αντιτετανικό, πνευμονιοκοκκικό ή αντιγριπικό εμβόλιο, διατηρούσε προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων μετά τη θεραπεία με Benlysta.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με Benlysta σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια. Ασθενείς με κακόθες νεόπλασμα εντός των τελευταίων 5 ετών δεν έχουν



μελετηθεί, με εξαίρεση ασθενείς με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έχει αφαιρεθεί πλήρως ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo*. Ο σχηματισμός κάποιων ενζύμων του CYP450 καταστέλλεται από τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκινών κατά τη χρόνια φλεγμονή. Δεν είναι γνωστό εάν η μπελιμουμάμπη θα μπορούσε να είναι ένας έμμεσος ρυθμιστής τέτοιων κυτοκινών. Ο κίνδυνος έμμεσης μείωσης της δραστικότητας του CYP από τη μπελιμουμάμπη δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της μπελιμουμάμπης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υποστρώματα του CYP με μικρό θεραπευτικό δείκτη, όπου η δόση ρυθμίζεται εξατομικευμένα (π.χ. βαρφαρίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Τα στοιχεία από τη χρήση του Benlysta σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Επίσημες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Με εξαίρεση την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση, δηλαδή τη μείωση των B κυττάρων, μελέτες σε πιθήκους δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις σε ότι αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Benlysta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Benlysta απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή αν απορροφάται συστηματικά μετά τη λήψη του. Ωστόσο, η μπελιμουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλυκών πιθήκων που ελάμβαναν 150 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Επειδή τα μητρικά αντισώματα (IgG) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, συνιστάται η λήψη απόφασης για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή αν πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με Benlysta, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της μπελιμουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η επίδρασή της στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα, δεν έχει αξιολογηθεί επισήμως σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Με βάση τη φαρμακολογία της μπελιμουμάμπης, δεν αναμένεται επιβλαβής δράση σε τέτοιες δραστηριότητες. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Benlysta, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας των ασθενών να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κριτικές, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.



4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της μπελιμουμάμπης σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει αξιολογηθεί σε 3 προ-εγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, 1 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη υποδόριας χορήγησης και μία μετεγκριτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Benlysta χορηγούμενου (10 mg/kg ενδοφλέβιως σε διάστημα 1 ώρας, κατά τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες για 52 εβδομάδες) σε 674 ασθενείς με ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων 472 ασθενών που εκτέθηκαν στο φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες και 556 ασθενείς που εκτέθηκαν σε 200 mg Benlysta χορηγούμενου υποδορίως άπαξ ημερησίως για έως και 52 εβδομάδες. Τα δεδομένα ασφάλειας που παρουσιάζονται, περιλαμβάνουν και δεδομένα πέραν της Εβδομάδας 52 για ορισμένους ασθενείς. Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, δεδομένα από μετεγκριτικές αναφορές.

Η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβανε επιπλέον μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες συγχορηγούμενες θεραπείες για τον ΣΕΛ: κορτικοστεροειδή, ανοσορρυθμιστικά, ανθελονοσιακά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 87% των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στo 90% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (σε ≥5% των ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με Benlysta συν κλασική θεραπεία και σε ποσοστό ≥1% μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου) ήταν ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα και διάρροια. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενέργειών ήταν 7%, στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σύστημα οργάνου MedDRA και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥1/100 έως < 1/10
Όχι συχνές	≥1/1.000 έως < 1/100
Σπάνιες	≥1/10.000 έως <1/1.000

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα που δίδεται είναι η υψηλότερη που παρατηρήθηκε με οποιαδήποτε από τις δύο μορφές.



Κατηγορία συστήματος οργάνου	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. βρογχίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Ιογενής γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*
	Όχι συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
	Σπάνιες	Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικός ιδεασμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ημικρανία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης**
	Όχι συχνές	Αγγειοϊδημα, κνίδωση, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Άλγος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση*, πυρεξία

*Ο όρος «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» καλύπτει ένα σύνολο όρων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και μπορεί να εκδηλωθεί με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως υπόταση, αγγειοϊδημα, κνίδωση ή άλλο εξάνθημα, κνησμό και δύσπνοια. Οι «συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση» καλύπτουν ένα σύνολο όρων και μπορούν να εκδηλωθούν με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως βραδυκαρδία, μιαλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνίδωση, πυρεξία, υπόταση, υπέρταση, ζάλη και αρθραλγία. Λόγω αλληλεπικάλυψης σημείων και συμπτωμάτων, η διάκριση μεταξύ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αντιδράσεων έγχυσης δεν είναι δυνατή σε όλες τις περιπτώσεις.

**Αναφέρεται μόνο στην υποδόρια μορφή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω είναι συγκεντρωτικά από τις κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση (10 mg/kg ενδοφλέβια δόση μόνο) και την κλινική μελέτη με υποδόρια χορήγηση. Οι ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνουν επίσης δεδομένα από μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.



Συστηματικές αντιδράσεις έγχυσης ή ένεσης και υπερευαισθησία: Συστηματικές αντιδράσεις και υπερευαισθησία σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση γενικά παρατηρήθηκαν την ημέρα της χορήγησης, αλλά σειρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί, επίσης, να εμφανισθούν αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.

Η επίπτωση των αντιδράσεων έγχυσης και αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση που παρατηρήθηκε εντός 3 ημερών από την έγχυση ήταν 12% στην ομάδα που έλαβε Benlysta και 10% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, με 1,2% και 0,3%, αντίστοιχα, απαιτώντας μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Η επίπτωση των συστηματικών αντιδράσεων και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά την ένεση που παρατηρήθηκαν εντός 3 ημερών από την υποδόρια χορήγηση ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε Benlysta και 9% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίσθηκαν με το Benlysta χορηγούμενο υποδόρια και απαιτούσαν μόνιμη διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Λοιμώξεις: Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων σε μελέτες με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση ήταν 63% στις δύο ομάδες που ελάμβανε Benlysta ή εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 3% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και σε ποσοστό τουλάχιστον 1% μεγαλύτερο από των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, ήταν ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα και βακτηριακή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 5% των ασθενών και των δύο ομάδων που ελάμβαναν Benlysta ή εικονικό φάρμακο. Οι σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις αντιπροσώπευαν το 0,4% και το 0% αυτών, αντίστοιχα. Λοιμώξεις που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν στο 0,7% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και στο 1,5% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ορισμένες λοιμώξεις ήταν σοβαρές ή θανατηφόρες.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Στις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,2% (8/674) των ασθενών που έλαβαν Benlysta 10 mg / kg και στο 0,4% (3/675) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,6% (4/674) των ασθενών που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg και στο 0,3% (2/675) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Υπήρχαν δύο αυτοκτονίες σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta (συμπεριλαμβανομένου ενός που έλαβε 1 mg/kg Benlysta).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μετά την κυκλοφορία του Benlysta 10 mg/kg που χορηγήθηκε ενδοφλέβια, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,0% (20/2002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,3% (6/2001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,3% (7/2002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε <0,1% (1/2001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρού αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς ή αυτοτραυματισμού χωρίς αυτοκτονική πρόθεση ήταν 0,7% (15/2002) σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 0,2% (5/2001) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκε αυτοκτονία σε καμία από τις δύο ομάδες.

Οι μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση δεν απέκλεισαν ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών.

Στην κλινική μελέτη με υποδόρια χορήγηση, η οποία απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 0,2% (1/556) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά γεγονότα ή αυτοκτονίες που σχετίζονται με την κατάθλιψη σε καμία από τις δύο ομάδες.

Λευκοπενία: Η επίπτωση της λευκοπενίας που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 3% στην ομάδα που ελάμβανε Benlysta και 2% στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.



Αντιδράσεις στη θέση έγχυσης: Στην δοκιμή με υποδόρια χορήγηση, η συχνότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 6,1% (34/556) και 2,5% (7/280) για τους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Αυτές οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συνήθως πόνος, ερύθημα, αιμάτωμα, κνησμός και σκλήρυνση) ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Η πλειοψηφία δεν κατέστησε αναγκαία τη διακοπή του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες νυγίας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με υπερδοσολογία του Benlysta. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας ήταν αντίστοιχες με αυτές που αναμένονται για τη μπελιμουμάπη.

Δύο δόσεις έως και 20 mg/kg χορηγούμενες με διαφορά 21 ημερών με ενδοφλέβια έγχυση έχουν χορηγηθεί σε ανθρώπους, χωρίς αύξηση της επίπτωσης ή της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σύγκριση με τις δόσεις των 1, 4 ή 10 mg/kg.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας εκ παραδρομής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να λαμβάνουν κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΑΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA26

Μηχανισμός δράσης

Η μπελιμουμάπη είναι ένα ανθρώπινο IgG1λ μονοκλωνικό αντίσωμα, ειδικό για μία πρωτεΐνη, το διαλυτό διεγέρτη των ανθρώπινων B λεμφοκυττάρων (BLyS, γνωστό επίσης ως BAFF και TNFSF13B). Η μπελιμουμάπη αναστέλλει τη δέσμευση του διαλυτού BLyS, ενός παράγοντα επιβίωσης των B κυττάρων, στους υποδοχείς του στα B κύτταρα. Η μπελιμουμάπη δεν δεσμεύει άμεσα τα B κύτταρα, αλλά δεσμεύοντας τον BLyS, η μπελιμουμάπη αναστέλλει την επιβίωση των B κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοδραστικών B κυττάρων και μειώνει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες.

Τα επίπεδα του BLyS είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες νόσους. Συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των επιπέδων BLyS του πλάσματος και της ενεργότητας της νόσου. Η σχετική συμβολή των επιπέδων του BLyS στην παθοφυσιολογία του ΣΕΛ, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα διάμεσα επίπεδα IgG την Εβδομάδα 52 μειώθηκαν κατά 11% σε ασθενείς που ελάμβαναν Benlysta συγκριτικά με αύξηση 0,7% σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με αντι-dsDNA αντισώματα κατά την έναρξη της μελέτης, τα διάμεσα επίπεδα αντι-dsDNA αντισωμάτων την Εβδομάδα 52 μειώθηκαν κατά 56% σε ασθενείς που ελάμβαναν Benlysta συγκριτικά με



41% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με αντι-dsDNA αντισώματα κατά την έναρξη της μελέτης, 18% των ασθενών που έλαβαν Benlysta αρνητικοποίησαν τα αντι-dsDNA μέχρι την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με 15% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος, αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα των C3 και C4 παρατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52 στο 42% και 53% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και στο 21% και 20% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

To Benlysta μείωσε σημαντικά τα κυκλοφορούντα συνολικά, μεταβατικά, παϊνε και Β κύτταρα του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου, καθώς και τα πλασματοκύτταρα την Εβδομάδα 52. Μείωση των παϊνε και των μεταβατικών Β κυττάρων, καθώς και των υποπληθυσμών των Β κυττάρων του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου, παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 8. Τα κύτταρα μνήμης αρχικά αυξήθηκαν, και μέχρι την Εβδομάδα 52 παρουσίασαν βραδεία μείωση προς τα αρχικά επίπεδα.

Η ανταπόκριση των Β κυττάρων και της IgG στην μακροχρόνια θεραπεία με ενδοφλέβιο Benlysta αξιολογήθηκε σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη παράτασης. Μετά από επτάμιση έτη θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων των 72 εβδομάδων της αρχικής μελέτης), μία σημαντική και σταθερή μείωση παρατηρήθηκε σε διάφορους υποπληθυσμούς Β κυττάρων, η οποία οδήγησε σε διάμεση μείωση κατά 87% των παϊνε Β κυττάρων, 67% των Β κυττάρων μνήμης, 99% των ενεργοποιημένων Β κυττάρων, και διάμεση μείωση κατά 92% των πλασματοκυττάρων μετά από περισσότερα από 7 έτη θεραπείας. Μετά από περίπου 7 έτη, παρατηρήθηκε διάμεση μείωση των επιπέδων IgG κατά 28%, με 1,6% των ασθενών να εμφανίζουν μείωση των επιπέδων IgG σε επίπεδα κάτω των 400 mg/dL. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η αναφερόμενη επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά παρέμεινε σταθερή ή μειώθηκε.

Ανοσογονικότητα

Στην μελέτη με υποδόρια χορήγηση όπου δοκιμάστηκαν δείγματα ορού από περισσότερους από 550 ασθενείς με ΣΕΛ, δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της μπελιμουμάμπης κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με 200 mg μπελιμουμάμπης υποδόρια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποδόρια ένεση

Η αποτελεσματικότητα του Benlysta χορηγούμενου υποδορίως αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη διπλάτυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III 52 εβδομάδων (HGS1006-C1115, BEL112341) σε 836 ενηλίκους ασθενείς με κλινική διάγνωση ΣΕΛ, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ενεργό ΣΕΛ, που ορίστηκε ως βαθμολογία SELENA-SLEDAI ≥ 8 και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA ή αντι-dsDNA) (τίτλος ANA $\geq 1:80$ ή/και θετικά αντι-dsDNA [≥ 30 μονάδες/ml]), κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο. Οι ασθενείς ελάμβαναν σταθερό θεραπευτικό σχήμα για τον ΣΕΛ (κλασική θεραπεία), που αποτελούνταν από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα (σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό): κορτικοστεροειδή, ανθελονοσιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή άλλα ανοσοκατασταλτικά. Ασθενείς που είχαν σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη στις ΗΠΑ, τη Νότια Αμερική, την Ευρώπη και την Ασία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 37 έτη (εύρος: 18 έως 77 έτη) και η πλειοψηφία (94%) ήταν γυναίκες. Τα βασικά φαρμακευτικά προϊόντα περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (86%, $> 7,5$ mg/ημέρα ισοδύναμο πρεδνιζόνης 60%), ανοσοκατασταλτικά (46%) και ανθελονοσιακά (69%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2: 1 για να λάβουν μπελιμουμάμπη 200 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως μία φορά την εβδομάδα για 52 εβδομάδες.

Κατά την έναρξη, 62,2% των ασθενών είχαν υψηλή ενεργότητα νόσου (βαθμολογία SELENA SLEDAI ≥ 10), 88% των ασθενών είχαν συμμετοχή δέρματος-βλεννογόνων, 78% μυοσκελετικού, 8% αιματολογική, 12% νεφρική και 8% αγγειακή συμμετοχή.



Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο (SLE Responder Index - Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ), με βάση το οποίο, ως ανταπόκριση οριζόταν η ικανοποίηση των ακόλουθων κριτηρίων την Εβδομάδα 52 συγκριτικά με την έναρξη:

- ≥ 4 βαθμούς μείωση στη βαθμολογία SELENA-SLEDAI και
- όχι νέα βαθμολογία οργάνου BILAG (British Isles Lupus Assessment Group - Ομάδα Εκτίμησης Λύκου των Βρετανικών Νήσων) A ή 2 νέες βαθμολογίες οργάνου BILAG B και
- όχι επιδείνωση (αύξηση κατά $<0,30$ βαθμούς) στη βαθμολογία PGA (Physician's Global Assessment - Συνολική Εκτίμηση Ιατρού)

Ο SLE Responder Index (Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ) μετρά τη βελτίωση της ενεργότητας της νόσου, χωρίς να επιδεινώνεται κάποιο σύστημα οργάνων ή η συνολική κατάσταση του ασθενούς.

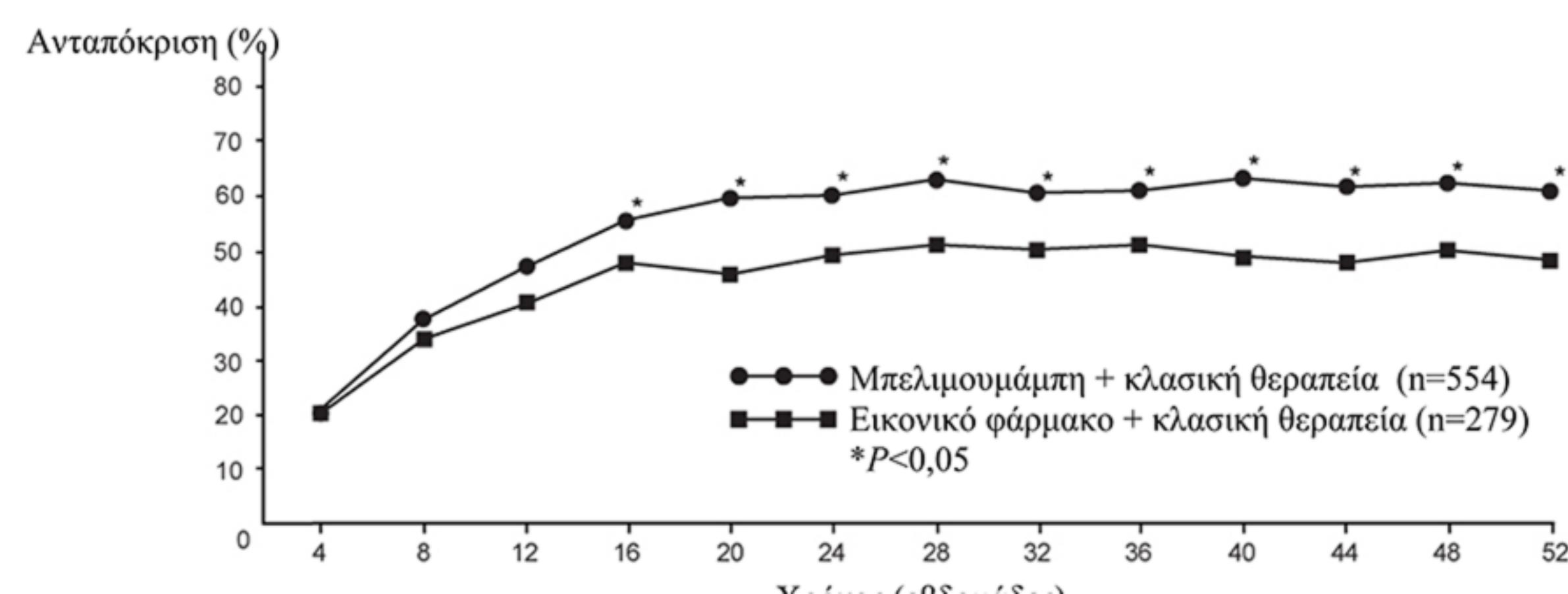
Πίνακας 1: Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο (n=279)	Benlysta 200 mg εβδομαδιαίως (n=554)
SLE responder index (δείκτης ανταπόκρισης ΣΕΛ)	48,4%	61,4% (p=0,0006)
Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου		12,98%
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,68 (1,25, 2,25)
Συνιστώσες του SLE responder index (δείκτη ανταπόκρισης ΣΕΛ)		
Ποσοστό ασθενών με μείωση της βαθμολογίας SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p=0,0005)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση με δείκτη τη BILAG	74,2%	80,9% (p=0,0305)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση στην PGA	72,8%	81,2% (p=0,0061)

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλασική θεραπεία.

Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας είχαν φανεί μέχρι την Εβδομάδα 16 και διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52 (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ποσοστό ανταπόκρισης SRI ανά επίσκεψη





Οι εξάρσεις του ΣΕΛ προσδιορίστηκαν με τον τροποποιημένο SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Ο κίνδυνος πρώτης έξαρσης μειώθηκε κατά 22% κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων παρατήρησης στην ομάδα που έλαβε Benlysta σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,78, p=0,0061). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη έξαρση μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν έξαρση καθυστέρησε στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (190 ημέρες έναντι 141 ημερών). Σοβαρές εξάρσεις παρατηρήθηκαν στο 10,6% των ασθενών της ομάδας που έλαβε Benlysta, έναντι 18,2% των ασθενών της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο σε διάστημα 52 εβδομάδων παρατήρησης (παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας = -7,6%). Ο κίνδυνος σοβαρών εξάρσεων μειώθηκε κατά 49% κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων παρατήρησης στην ομάδα που έλαβε Benlysta σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,51, p=0,0004). Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη σοβαρή έξαρση μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή έξαρση καθυστέρησε σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (171 ημέρες έναντι 118 ημερών).

Το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν πάνω από 7,5 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης (ή ισοδύναμο) κατά την έναρξη, των οποίων η μέση δόση κορτικοστεροειδούς μειώθηκε τουλάχιστον κατά 25% από την αρχική τιμή σε δόση ισοδύναμη με $\leq 7,5$ mg πρεδνιζόνης/ημέρα κατά τις εβδομάδες 40 έως 52, ήταν 18,2% στην ομάδα που έλαβε Benlysta και 11,9% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (p = 0,0732).

Το Benlysta έδειξε βελτίωση στην κόπωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η οποία μετρήθηκε με την κλίμακα FACIT-Fatigue. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της βαθμολογίας την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,4 έναντι 2,7, p=0,0130).

Ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου σε υποομάδες, έδειξε ότι το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς με υψηλότερη ενεργότητα νόσου στην αρχή της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με βαθμολογίες SELENA SLEDAI ≥ 10 , ή σε ασθενείς που χρειάζονταν στεροειδή για τον έλεγχο της νόσου ή σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος.

Ένας επιπρόσθετος, προκαθορισμένος ορολογικά ενεργός πληθυσμός, εκείνοι οι ασθενείς με χαμηλό συμπλήρωμα και θετικά αντι-dsDNA κατά την έναρξη, έδειξαν, επίσης, μεγαλύτερη σχετική ανταπόκριση - βλέπε Πίνακα 2 για τα αποτελέσματα αυτού του παραδείγματος υποομάδας υψηλότερης ενεργότητας νόσου.



Πίνακας 2: Ασθενείς με χαμηλό συμπλήρωμα και θετικά αντι-dsDNA κατά την έναρξη

Υποομάδα	Θετικά αντι-dsDNA KAI χαμηλό συμπλήρωμα	
	Ευκονικό φάρμακο (n=108)	Benlysta 200 mg εβδομαδιαίως (n=246)
Ποσοστό ανταπόκρισης SRI την εβδομάδα 52 (%)	47,2	64,6 (p=0,0014)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		17,41
Σοβαρές εξάρσεις σε διάστημα 52 εβδομάδων:	(n=108)	(n=248)
Ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή έξαρση (%)	31,5	14,1
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		17,4
Χρόνος έως την εμφάνιση σοβαρής έξαρσης [λόγος κινδύνου (95% CI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p<0,0001)
Μείωση πρεδνιζόνης κατά $\geq 25\%$ από την έναρξη σε $\leq 7,5$ mg/ημέρα στη διάρκεια των εβδομάδων 24 έως 52* (%)	(n=70)	(n=164)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		9,3
Βελτίωση της βαθμολογίας FACIT-fatigue την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη (μέση τιμή)	(n=108)	(n=248)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (διάμεση διαφορά)	2,4	4,6 (p=0,0324)
		2,1

* Στους ασθενείς με δόση πρεδνιζόνης κατά την έναρξη $>7,5$ mg/ημέρα

Ηλικία και φυλή

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με Benlysta χορηγούμενου υποδόρια, εντάχθηκαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή μαύροι ασθενείς, έτσι ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ουσιαστικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ηλικίας ή της φυλής στην κλινική έκβαση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Benlysta χορηγούμενου ενδοφλέβια έχει μελετηθεί σε μαύρους ασθενείς. Τα διαθέσιμα σήμερα δεδομένα περιγράφονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Benlysta 120 mg και 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός



Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών υποδόριας χορήγησης του Benlysta σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ΣΕΛ (για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση, βλέπε παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι παρακάτω φαρμακοκινητικές ιδιότητες της υποδόριας χορήγησης βασίζονται σε εκτιμήσεις παραμέτρων πληθυσμού από 661 άτομα, αποτελούμενα από 554 ασθενείς με ΣΕΛ και 107 υγείς, που έλαβαν Benlysta υποδόρια.

Απορρόφηση

Το Benlysta σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα χορηγείται με υποδόρια ένεση.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα της μπελιμουμάμπης ήταν περίπου 74%. Η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από περίπου 11 εβδομάδες υποδόριας χορήγησης. Η μέγιστη συγκέντρωση ορού (Cmax) της μπελιμουμάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 108 µg/ml.

Κατανομή

Η μπελιμουμάμπη κατανεμήθηκε στους ιστούς με όγκο κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης (Vss) περίπου 5 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μπελιμουμάμπη είναι μία πρωτεΐνη, για την οποία η αναμενόμενη μεταβολική οδός είναι η αποδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα, μέσω ευρέως κατανεμημένων πρωτεολυτικών ενζύμων. Κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Αποβολή

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η μπελιμουμάμπη είχε τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 18,3 ημέρες. Η συστηματική κάθαρση ήταν 204 ml/ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την υποδόρια χορήγηση του Benlysta σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι: Το Benlysta έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών. Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού η ηλικία δεν επηρέασε την έκθεση στη μπελιμουμάμπη σε υποδόρια χορήγηση. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού αριθμού ατόμων ηλικίας ≥ 65 ετών, η επίδραση της ηλικίας δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μπελιμουμάμπης. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, το Benlysta μελετήθηκε σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών με ΣΕΛ με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] ≥ 60 και <90 ml/min), μέτρια (CrCl ≥ 30 και <60 ml/min) ή σοβαρή (CrCl ≥ 15 και <30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία: 121 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 30 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν Benlysta υποδορίως*. 770 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 261 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 14 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν Benlysta ενδοφλεβίως.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση της συστηματικής κάθαρσης ως αποτέλεσμα νεφρικής ανεπάρκειας. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.



Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μπελιμουμάμπης. IgG1 μόρια, όπως η μπελιμουμάμπη, καταβολίζονται από ευρέως κατανεμημένα πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό και τυχόν μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να έχουν κάποια επίδραση στην αποβολή της μπελιμουμάμπης.

Σωματικό βάρος/Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Οι επιδράσεις του σωματικού βάρους και του BMI στην έκθεση της μπελιμουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με βάση το βάρος. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

Ασθενείς με ΣΕΛ που μετέβησαν από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε υποδόρια χορήγηση 200 mg εβδομαδιαίως χρησιμοποιώντας ένα διάστημα μετάβασης 1 έως 4 εβδομάδων, είχαν συγκεντρώσεις μπελιμουμάμπης στον ορό κατά την πρώτη τους υποδόρια δόση κοντά στην τελική τους υποδόρια κατώτερη συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βάσει προσομοίωσης παραμέτρων από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, οι μέσες συγκεντρώσεις 200 mg μπελιμουμάμπης υποδορίως κάθε εβδομάδα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν παρόμοιες με εκείνες των 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Η ενδοφλέβια και η υποδόρια χορήγηση σε πιθήκους οδήγησε στην αναμενόμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών B κυττάρων και των B κυττάρων του λεμφοειδούς ιστού, χωρίς σχετιζόμενα τοξικολογικά ευρήματα.

Μελέτες αναπαραγωγής έχουν διεξαχθεί σε εγκύους πιθήκους cynomolgus, που ελάμβαναν μπελιμουμάμπη 150 mg/kg με ενδοφλέβια έγχυση (περίπου 9 φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη μέγιστη ανθρώπινη κλινική έκθεση) κάθε 2 εβδομάδες για διάστημα έως και 21 εβδομάδων και η θεραπεία με μπελιμουμάμπη δεν σχετίστηκε με άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις ως προς τη μητρική τοξικότητα, την αναπτυξιακή τοξικότητα ή την τερατογένεση.

Τα σχετιζόμενα με τη θεραπεία ευρήματα περιορίζονταν στην αναμενόμενη αναστρέψιμη μείωση των B κυττάρων, τόσο στις μητέρες όσο και στα βρέφη και στην αναστρέψιμη μείωση της IgM στα βρέφη. Οι αριθμοί των B κυττάρων επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπελιμουμάμπη σε περίπου 1 έτος μετά τον τοκετό στους ενηλίκους πιθήκους και στους 3 μήνες ζωής στα βρέφη. Τα επίπεδα IgM στα βρέφη που εκτέθηκαν σε μπελιμουμάμπη ενδομητρίως επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα έως την ηλικία των 6 μηνών.

Η επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων εκτιμήθηκε στις δημηνες τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων της μπελιμουμάμπης, σε δόσεις έως και 50 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα σεξουαλικά ώριμων αρσενικών και θηλυκών ζώων. Μία ανεπίσημη εκτίμηση του έμμηνου κύκλου σε θηλυκά ζώα δεν έδειξε σχετιζόμενες με την μπελιμουμάμπη μεταβολές.

Καθώς η μπελιμουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μελέτες γονιμότητας (αρσενικής ή θηλυκής).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ



6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρική αργινίνη
Ιστιδίνη
Μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη
Πολυσορβικό 80
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσεις

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μία προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας του Benlysta μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες έως ένα μέγιστο 25°C για μία περίοδο έως 12 ωρών. Η σύριγγα ή η συσκευή τύπου πένας πρέπει να προστατεύεται από το φως και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 12 ωρών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Διάλυμα 1 ml σε τύπου 1 γυάλινη σύριγγα με σταθερή βελόνα (ανοξείδωτο ατσάλι) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διατίθεται σε συσκευασίες 1 ή 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας και σε πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας μιας δόσης (3 συσκευασίες με 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Προγεμισμένη σύριγγα

Διάλυμα 1 ml σε τύπου 1 γυάλινη σύριγγα με σταθερή βελόνα (ανοξείδωτο ατσάλι) και κάλυμμα βελόνας.

Διατίθεται σε συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας και σε συσκευασία 4 προγεμισμένων συρίγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση του Benlysta σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών (βλέπε Οδηγίες βήμα προς βήμα).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.



7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/003 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
EU/1/11/700/004 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
EU/1/11/700/005 12 (3x4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (πολυσυσκευασία)
EU/1/11/700/006 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/11/700/007 4 προγεμισμένες σύριγγες

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουλίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21-10-2019

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθελψης να αναφέρουν οκοιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενέργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 120 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Benlysta 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Benlysta 120 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg μπελιμουμάμπτης. Μετά την ανασόσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μπελιμουμάμπτης ανά ml.

Benlysta 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μπελιμουμάμπτης. Μετά την ανασόσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μπελιμουμάμπτης ανά ml.

Η μπελιμουμάμπτη είναι ένα ανθρώπινο, IgG1λ. μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο παράγεται σε κυτταροκαλλιέργεια θηλαστικών (NS0) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Λευκή ή ως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Benlysta ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω με ενέργο, θετικό για αυτοαντισώματα συστηματικό ερυθηματώδη λόκο (ΣΕΛ), με υψηλό βαθμό ενεργούτητας της νόσου (π.χ. θετικά αντι-dsDNA αντισώματα και χαμηλό συμπλήρωμα), παρά την ιλασική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Benlysta θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εξειδικευμένο ιατρό, με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΕΛ. Η έγχυση του Benlysta θα πρέπει να γίνεται από έμπειρο επαγγελματία υγείας, εκπαιδευμένο στην έγχυση φαρμάκων.

Η χορήγηση του Benlysta μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις έγχυσης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα οξείας υπερευαισθησίας αρκετές ώρες μετά την χορήγηση της έγχυσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Για το λόγο αυτό, το Benlysta θα πρέπει να χορηγείται σε χώρο με άμεση διαθέσιμη μέσα αντιμετώπισης τέτοιων αντιδράσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό κλινική παρακολούθηση για παρετεταμένη χρονική περίοδο (για αρκετές ώρες), τουλάχιστον μετά τις 2 πρώτες εγχύσεις, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα κάποιας αντιδρασης διψημης έναρξης.



Οι ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta θα πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή υπερευαίσθησίας και την πιθανότητα καθυστερημένης έναρξης ή επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή κάθε φορά που χορηγείται το Benlysta (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Προθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει αντισταμινικό, με ή χωρίς αντιπυρετικό, μπορεί να χορηγηθεί πριν την έγχυση του Benlysta (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 10 mg/kg Benlysta τις Ημέρες 0, 14 και 28 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται συνεχώς. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Benlysta θα πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει βελτίωση στον έλεγχο της νόσου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

Εάν κάποιος ασθενής μεταβεί από ενδοφλέβια χορήγηση Benlysta σε υποδόρια χορήγηση, η πρώτη υποδόρια ένεση θα πρέπει να χορηγηθεί 1 έως 4 εβδομάδες μετά την τελευταία ενδοφλέβια δόση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta σε ηλικιωμένους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών περιορίζονται σε <1,8% του μελετηθέντος πληθυσμού. Συνεπώς, η χρήση του Benlysta σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Σε περίπτωση που η χορήγηση του Benlysta σε ηλικιωμένους ασθενείς κριθεί απαραίτητη, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μπελιμούμαπτη έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με ΣΕΛ και νεφρική δυσλειτουργία. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται, ωστόσο, προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω έλλειψης δεδομένων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το Benlysta σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, δεν θεωρείται πιθανό να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω είναι 10 mg/kg Benlysta τις Ημέρες 0, 14 και 28 και σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων στη συνέχεια.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Benlysta σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Benlysta χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση και πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν τη χορήγησή του. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση, την αραίωση και τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

To Benlysta πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

To Benlysta δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (bolus).



Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδύνεται ή και να διακόπτεται αν ο ασθενής εμφανίσει αντίδραση έγχυσης. Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, εάν ο ασθενής εμφανίσει ανεπιθύμητη αντίδραση που μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

To Benlysta δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών και δεν συνιστάται σε:

- σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος
- σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (βλέπε παράγραφο 5.1)
- HIV
- ιστορικό ή ενεργό ηπατίτιδα B ή C
- υπογαμμασφαιριναιμία ($IgG <400 \text{ mg/dl}$) ή ανεπάρκεια IgA ($IgA <10 \text{ mg/dl}$)
- ιστορικό μεταμόσχευσης μείζονος οργάνου ή μεταμόσχευσης αιμοποιητικών/βλαστοκυττάρων/μυελού των οστών ή μεταμόσχευσης νεφρού.

Ταυτόχρονη χρήση με στοχευμένη θεραπεία B κυττάρων ή με κυκλοφωσφαμίδη

Το Benlysta δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με άλλη στοχευμένη θεραπεία B κυττάρων ή με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Εάν το Benlysta συγχορηγηθεί με άλλη στοχευμένη θεραπεία B κυττάρων ή με κυκλοφωσφαμίδη, απαιτείται προσοχή.

Αντιδράσεις έγχυσης και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η χορήγηση του Benlysta μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σε αντιδράσεις έγχυσης, που μπορεί να είναι σοβαρές και θανατηφόρες. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Benlysta και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι μεγαλύτερος κατά τις δύο πρώτες εγχύσεις, ωστόσο, ο κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε κάθε χορηγούμενη έγχυση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρής υπερευαισθησίας, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.

Πριν την έγχυση του Benlysta, μπορεί να χορηγηθεί προθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει αντισταμινικό, με ή χωρίς αντιπυρετικό. Δεν υπάρχει επαρκής γνώση που να τεκμηριώνει αν η προθεραπεία μειώνει τη συχνότητα ή τη βαρύτητα των αντιδράσεων έγχυσης.

Στις κλινικές μελέτες, σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης και υπερευαισθησίας εμφάνισε περίπου το 0,9% των ενηλίκων ασθενών, οι οποίες περιελάμβαναν αναφυλακτική αντίδραση, βραδυκαρδία, υπόταση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια. Οι αντιδράσεις έγχυσης ήταν συχνότερες στη διάρκεια των δύο πρώτων εγχύσεων και έτειναν να μειώνονται κατά τις επόμενες εγχύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα οξείας υπερευαισθησίας αρκετές ώρες μετά την χορήγηση της έγχυσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.8). Για το λόγο αυτό, το



Benlysta θα πρέπει να χορηγείται σε χώρο με άμεσα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης τέτοιων αντιδράσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό κλινική παρακολούθηση για παρατεταμένη χρονική περίοδο (για αρκετές ώρες), τουλάχιστον μετά τις 2 πρώτες εγχύσεις, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα κάποιας αντίδρασης όψιμης έναρξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το γεγονός ότι είναι πιθανό να εμφανίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κατά την ημέρα ή αρκετές ημέρες μετά την έγχυση, καθώς και για τα πιθανά σημεία και συμπτώματα και την πιθανότητα επανεμφάνισης. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή κάθε φορά που χορηγείται το Benlysta (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου έχουν επίσης παρατηρηθεί και περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, μυαλγία, κεφαλαλγία και οίδημα προσώπου.

Λοιμώξεις

Ο μηχανισμός δράσης της μπελιμουμάμπης θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά με λόγο, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και τα μικρότερα παιδιά μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μπελιμουμάμπης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με σοβαρές ή χρόνιες λοιμώξεις ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Benlysta, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μπελιμουμάμπης, μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Ο κίνδυνος από τη χρήση του Benlysta σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση, δεν είναι γνωστός.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση, οι ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονιών) έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta, (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι γιατροί πρέπει να αξιολογήσουν τον κίνδυνο κατάθλιψης και αυτοκτονίας λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και την τρέχουσα ψυχιατρική κατάστασή του πριν από τη θεραπεία με το Benlysta και να συνεχίσουν να παρακολουθούν τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς (και τους φροντιστές όπου χρειάζεται) να επικοινωνούν με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με νέα ή επιδεινούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Προϊόντα πολυνεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Προϊόντα πολυνεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί με το Benlysta στη θεραπεία του ΣΕΛ. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία μπορεί να μην γίνουν αντίληπτά από τους ασθενείς (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα ή σημεία). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για οποιοδήποτε από αυτά τα νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα συμπτώματα ή σημεία και αν εμφανιστούν τέτοιους είδους συμπτώματα/σημεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγιο και εφαρμογής κατάλληλων διαγνωστικών μέτρων για PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, η περαιτέρω χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλεισθεί η PML.

Ανοσοποίηση

Για διάστημα 30 ημερών πριν τη θεραπεία με Benlysta ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια ζώντων οργανισμών, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική ασφάλεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν εμβόλια ζώντων οργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta.



Με βάση το μηχανισμό δράσης της, η μπελιμουμάπτη ενδέχεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στην ανοσοποίηση. Ωστόσο, σε μια μικρή μελέτη που αξιολόγησε την ανταπόκριση σε ένα 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, οι συνολικές ανοσολογικές αποκρίσεις στους διαφορετικούς οροτύπους ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ΣΕΛ που ελάμβαναν Benlysta σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν τυπική ανοσοκαταστατική θεραπεία κατά τη στιγμή του εμβολιασμού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με ανταπόκριση σε άλλα εμβόλια.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το Benlysta δεν επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα διατήρησης προστατευτικής ανοσολογικής ανταπόκρισης σε εμβολιασμούς που έχουν γίνει πριν τη χορήγηση του Benlysta. Σε μία υπομελέτη βρέθηκε ότι, μία μικρή ομάδα ασθενών που είχε προηγουμένως λάβει αντιτετανικό, πνευμονιοκοκκικό ή αντιγριπικό εμβόλιο, διατηρούσε προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων μετά τη θεραπεία με Benlysta.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με Benlysta σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια. Ασθενείς με κακόθηξες νεόπλασμα εντός των τελευταίων 5 ετών δεν έχουν μελετηθεί, με εξαίρεση ασθενείς με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έχει αφαιρεθεί πλήρως ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo*. Ο σχηματισμός κάποιων ενζύμων του CYP450 καταστέλλεται από τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκινών κατά τη χρόνια φλεγμονής. Δεν είναι γνωστό εάν η μπελιμουμάπτη θα μπορούσε να είναι ένας έμμεσος ρυθμιστής τέτοιων κυτοκινών. Ο κίνδυνος έμμεσης μείωσης της δραστικότητας του CYP από τη μπελιμουμάπτη δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της μπελιμουμάπτης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υποστρώματα του CYP με μικρό θεραπευτικό δείκτη, όπου η δόση ρυθμίζεται εξατομικευμένα (π.χ. βαρφαρίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύνηση και γαλονχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση.

Κύνηση

Τα στοιχεία από τη χρήση του Benlysta σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Επίσημες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Με εξαίρεση την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση, δηλαδή τη μείωση των B κυττάρων, μελέτες σε πιθήκους δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις σε ότι αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Benlysta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύνησης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός



Δεν είναι γνωστό αν το Benlysta απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή αν απορροφάται συστηματικά μετά τη λήψη του. Ωστόσο, η μπελιμουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλυκών πιθήκων που ελάμβαναν 150 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Επειδή τα μητρικά αντισώματα (IgG) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, συνιστάται η λήψη απόφασης για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή αν πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με Benlysta, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της μπελιμουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η επίδρασή της στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα, δεν έχει αξιολογηθεί επισήμως σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Με βάση τη φαρμακολογία της μπελιμουμάμπης, δεν αναμένεται επιβλαβής δράση σε τέτοιες δραστηριότητες. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Benlysta, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας των ασθενών να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κριτικές, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες

Η ασφάλεια της μπελιμουμάμπης σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει αξιολογηθεί σε 3 προ-εγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, 1 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη υποδόριας χορήγησης και μία μετεγκριτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Benlysta χορηγούμενου (10 mg/kg ενδοφλέβιως σε διάστημα 1 ώρας, κατά τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες για 52 εβδομάδες) σε 674 ασθενείς με ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων 472 ασθενών που εκτέθηκαν στο φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες και 556 ασθενείς που εκτέθηκαν σε 200 mg Benlysta χορηγούμενου υποδορίως άπαξ ημερησίως για έως και 52 εβδομάδες. Τα δεδομένα ασφάλειας που παρουσιάζονται, περιλαμβάνουν και δεδομένα πέραν της Εβδομάδας 52 για ορισμένους ασθενείς. Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, δεδομένα από μετεγκριτικές αναφορές.

Η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβανε επιπλέον μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες συγχορηγούμενες θεραπείες για τον ΣΕΛ: κορτικοστεροειδή, ανοσορρυθμιστικά, ανθελονοσιακά, και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 87% των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 90% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (σε $\geq 5\%$ των ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με Benlysta συν κλασική θεραπεία, και σε ποσοστό $\geq 1\%$ μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου) ήταν ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα και διάρροια. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενέργειών ήταν 7%, τόσο στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.



Πίνακας ανεπιθύμητων ενέργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σύστημα οργάνου MedDRA και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα που δίδεται είναι η υψηλότερη που παρατηρήθηκε με οποιαδήποτε από τις δύο μορφές.



Κατηγορία συστήματος οργάνου	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. βρογχίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Ιογενής γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*
	Όχι συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
	Σπάνιες	Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικός ιδεασμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ημικρανία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης**
	Όχι συχνές	Αγγειοίδημα, κνίδωση, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Άλγος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση*, πυρεξία

*Ο όρος «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» καλύπτει ένα σύνολο όρων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και μπορεί να εκδηλωθεί με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως υπόταση, αγγειοοίδημα, κνίδωση ή άλλο εξάνθημα, κνησμός και δύσπνοια. Οι «συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση» καλύπτουν ένα σύνολο όρων και μπορούν να εκδηλωθούν με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως βραδυκαρδία, μιαλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνίδωση, πυρεξία, υπόταση, υπέρταση, ζάλη και αρθραλγία. Λόγω αλληλεπικάλυψης σημείων και συμπτωμάτων, η διάκριση μεταξύ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αντιδράσεων έγχυσης δεν είναι δυνατή σε όλες τις περιπτώσεις.

**Αναφέρεται μόνο στην υποδόρια μορφή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω είναι συγκεντρωτικά από τις κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση (10 mg/kg ενδοφλέβια δόση μόνο) και την κλινική μελέτη με υποδόρια χορήγηση. Οι ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνουν επίσης δεδομένα από μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.



Συστηματικές αντιδράσεις έγχυσης ή ένεσης και υπερεναισθησία: Συστηματικές αντιδράσεις και υπερεναισθησία σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση γενικά παρατηρήθηκαν την ημέρα της χορήγησης, αλλά οξείες αντιδράσεις υπερεναισθησίας μπορεί, επίσης, να εμφανισθούν αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρών αντιδράσεων υπερεναισθησίας μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.

Η επίπτωση των αντιδράσεων έγχυσης και αντιδράσεων υπερεναισθησίας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση που παρατηρήθηκε εντός 3 ημερών από την έγχυση ήταν 12% στην ομάδα που έλαβε Benlysta και 10% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, με 1,2% και 0,3%, αντίστοιχα, απαιτώντας μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Λοιμώξεις: Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων σε μελέτες με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση ήταν 63% στις δύο ομάδες που ελάμβανε Benlysta ή εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 3% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και σε ποσοστό τουλάχιστον 1% μεγαλύτερο από των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, ήταν ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα και βακτηριακή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 5% των ασθενών και των δύο ομάδων που ελάμβαναν Benlysta ή εικονικό φάρμακο. Οι σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις αντιπροσώπευαν το 0,4% και το 0% αυτών, αντίστοιχα. Λοιμώξεις που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν στο 0,7% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και στο 1,5% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ορισμένες λοιμώξεις ήταν σοβαρές ή θανατηφόρες.

Για πληροφορίες σχετικά με λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς βλέπε παράγραφο για τον Παιδιατρικό πληθυσμό παρακάτω.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Στις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,2% (8/674) των ασθενών που έλαβαν Benlysta 10 mg / kg και στο 0,4% (3/675) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,6% (4/674) των ασθενών που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg και στο 0,3% (2/675) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Υπήρχαν δύο αυτοκτονίες σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta (συμπεριλαμβανομένου ενός που έλαβε 1 mg/kg Benlysta).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μετά την κυκλοφορία του Benlysta 10 mg/kg που χορηγήθηκε ενδοφλέβια, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,0% (20/2002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,3% (6/2001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,3% (7/2002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε <0,1% (1/2001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρού αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς ή αυτοτραυματισμού χωρίς αυτοκτονική πρόθεση ήταν 0,7% (15/2002) σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 0,2% (5/2001) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκε αυτοκτονία σε καμία από τις δύο ομάδες.

Οι μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση δεν απέκλεισαν ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών.

Στην κλινική μελέτη με υποδόρια χορήγηση, η οποία απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 0,2% (1/556) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά γεγονότα ή αυτοκτονίες που σχετίζονται με την κατάθλιψη σε καμία από τις δύο ομάδες.

Λευκοπενία: Η επίπτωση της λευκοπενίας που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 3% στην ομάδα που ελάμβανε Benlysta και 2% στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Οι παχύσαρκοι ασθενείς [Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) >30 kg/m²] που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση Benlysta, ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά ναυτίας, εμέτου και διάρροιας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και συγκριτικά με τους ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους (BMI ≥18,5 έως ≤30 kg/m²). Από τις γαστρεντερικές αυτές διαταραχές σε παχύσαρκους ασθενείς, καμία δεν ήταν σοβαρή.



Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στα δεδομένα 52 εβδομάδων για την ασφάλεια από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία 53 ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με ΣΕΛ έλαβαν Benlysta (10 mg/kg ενδοφλεβίως τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες, συγχρονιζόμενο με βασικές θεραπείες). Τα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών (n=10) είναι περιορισμένα.

Λοιμώξεις

Ηλικιακή ομάδα 5 έως 11 ετών: λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 8/10 ασθενείς που έλαβαν Benlysta και σε 3/3 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 1/10 ασθενείς που έλαβαν Benlysta και σε 2/3 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών: λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 22/43 ασθενείς που έλαβαν Benlysta και σε 25/37 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 3/43 ασθενείς που έλαβαν Benlysta και σε 3/37 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην ανοιχτή φάση επέκτασης υπήρξε μια μοιραία λοίμωξη σε έναν ασθενή που έλαβε Benlysta.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με υπερδοσολογία του Benlysta. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας ήταν αντίστοιχες με αυτές που αναμένονται για τη μπελιμουμάμπη.

Δύο δόσεις έως και 20 mg/kg χορηγούμενες με διαφορά 21 ημερών με ενδοφλέβια έγχυση έχουν χορηγηθεί σε ανθρώπους, χωρίς αύξηση της επίπτωσης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σύγκριση με τις δόσεις των 1, 4 ή 10 mg/kg.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας από λάθος, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να λαμβάνουν κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA26

Μηχανισμός δράσης

Η μπελιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο IgG1λ μονοκλωνικό αντίσωμα, ειδικό για μία πρωτεΐνη, το διαλυτό διεγέρτη των ανθρώπινων B λεμφοκυττάρων (BLyS, γνωστό επίσης ως BAFF και TNFSF13B). Η μπελιμουμάμπη αναστέλλει τη δέσμευση του διαλυτού BLyS, ενός παράγοντα επιβίωσης των B κυττάρων, στους υποδοχείς του στα B κύτταρα. Η μπελιμουμάμπη δεν δεσμεύει άμεσα τα B κύτταρα, αλλά δεσμεύοντας τον BLyS, η μπελιμουμάμπη αναστέλλει την επιβίωση των B κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοαντιδραστικών B κυττάρων και μειώνει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες.



Τα επίπεδα του BLyS είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες νόσους. Συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των επιπέδων BLyS του πλάσματος και της ενεργότητας της νόσου. Η σχετική συμβολή των επιπέδων του BLyS στην παθοφυσιολογία του ΣΕΛ, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μεταβολές σε βιολογικούς δείκτες παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές με την ενδοφλέβια χορήγηση του Benlysta. Σε ενήλικες ασθενείς με υπεργαμμασφαιριναιμία, αποκατάσταση των επιπέδων IgG, παρατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52 σε 49% και 20% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Από τους ασθενείς με αντι-dsDNA αντισώματα, 16% εκείνων που ελάμβαναν Benlysta αρνητικοποίησαν τα αντι-dsDNA, έναντι 7% εκείνων που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, έως την Εβδομάδα 52.

Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος, αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα των C3 και C4 παρατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52 σε 38% και 44% των ασθενών που ελάμβαναν Benlysta και σε 17% και 18% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, μετρήθηκαν μόνο τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης. Για τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης IgA παρατηρήθηκε μείωση κατά 37% την Εβδομάδα 52 ($p=0,0003$), για τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης IgG παρατηρήθηκε μείωση κατά 26% την Εβδομάδα 52 ($p=0,0324$) και για τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης IgM παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% ($p=NS, 0,46$).

Οι μεταβολές στα Β κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των παϊνε, των κυττάρων μνήμης, των ενεργοποιημένων Β κυττάρων και των πλασματοκυττάρων) και στα επίπεδα IgG που εμφανίζονται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια συνεχίζομενης θεραπείας με ενδοφλέβια μπελιμουμάμπη, παρακολουθήθηκαν σε μία μακροχρόνια μη ελεγχόμενη μελέτη παράτασης.

Μετά από επτάμιση έτη θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων των 72 εβδομάδων της αρχικής μελέτης), μία σημαντική και σταθερή μείωση παρατηρήθηκε σε διάφορους υποπληθυσμούς Β κυττάρων, η οποία οδήγησε σε μέση μείωση κατά 87% των παϊνε Β κυττάρων, 67% των Β κυττάρων μνήμης, 99% των ενεργοποιημένων Β κυττάρων και διάμεση μείωση 92% των πλασματοκυττάρων μετά από περισσότερα από 7 έτη θεραπείας. Μετά από περίπου 7 έτη, παρατηρήθηκε διάμεση μείωση των επιπέδων IgG κατά 28%, με 1,6% των ασθενών να εμφανίζουν μείωση των επιπέδων IgG σε επίπεδα κάτω των 400 mg/dL. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η αναφερόμενη επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά παρέμεινε σταθερή ή μειώθηκε

Σε μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) η φαρμακοδυναμική ανταπόκριση ήταν σε συμφωνία με τα δεδομένα των ενηλίκων.

Ανοσογονικότητα

Η ενασθησία της μεθόδου για τα αντισώματα εξουδετέρωσης και τα μη ειδικά αντισώματα κατά φαρμάκου (ADA), περιορίζεται από την παρουσία ενεργού φαρμάκου στα συλλεχθέντα δείγματα. Έτσι, η πραγματική εμφάνιση αντισωμάτων εξουδετέρωσης και μη ειδικών αντισωμάτων κατά φαρμάκου στον πληθυσμό της μελέτης, δεν είναι γνωστή.

Στις δύο μελέτες Φάσης III σε ενήλικες, 4 από τους 563 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα των 10 mg/kg και 27 από τους 559 (4,8%) ασθενείς στην ομάδα του 1 mg/kg βρέθηκαν θετικοί για σταθερή παρουσία αντισωμάτων κατά της μπελιμουμάμπης.

Από τους σταθερά θετικούς ασθενείς στις μελέτες Φάσης III, 1/10 (10%), 2/27 (7%) και 1/4 (25%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, του 1 mg/kg και των 10 mg/kg, αντίστοιχα, εμφάνισαν αντιδράσεις έγχυσης κάποια από τις ημέρες χορήγησης του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές έγχυσης, ήταν όλες μη σοβαρές και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Λίγοι ασθενείς με ADA ανέφεραν σοβαρές/βαριές ΑΕ. Τα ποσοστά αντιδράσεων έγχυσης στους σταθερά θετικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με τα ποσοστά στους



ADA-αρνητικούς ασθενείς, τα οποία ήταν 75/552 (14%), 78/523 (15%) και 83/559 (15%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, του 1 mg/kg και των 10 mg/kg, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών (n=53), κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε αντισώματα κατά της μπελιμουμάπης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενδοφλέβια έγχυση σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του Benlysta χορηγούμενου ενδοφλεβίως αξιολογήθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, σε 1.684 ασθενείς με κλινική διάγνωση ΣΕΛ, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR). Οι ασθενείς είχαν ενεργό ΣΕΛ, που ορίστηκε ως βαθμολογία SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment - Εθνική εκτίμηση για την ασφάλεια των οιστρογόνων στο Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - Δείκτης ενεργότητας νόσου στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο) ≥ 6 και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) (τίτλος ANA $\geq 1:80$ ή/και θετικά αντι-dsDNA [≥ 30 μονάδες/ml]), κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο. Οι ασθενείς ελάμβαναν σταθερό θεραπευτικό σχήμα για τον ΣΕΛ, που περιελάμβανε τα εξής (σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό): κορτικοστεροειδή, ανθελονοσιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή άλλα ανοσοκατασταλτικά. Οι δύο μελέτες είχαν παρόμοιο σχεδιασμό, εκτός του ότι η BLISS-76 ήταν μία μελέτη 76 εβδομάδων, ενώ η BLISS-52 ήταν μία μελέτη 52 εβδομάδων. Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε στις 52 εβδομάδες.

Ασθενείς με σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου και ασθενείς με σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αποκλείστηκαν.

Η BLISS-76 διεξήχθη κυρίως στη Βόρειο Αμερική και στη Δυτική Ευρώπη. Οι συγχορηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (76%, $>7,5$ mg/ημέρα 46%), ανοσοκατασταλτικά (56%) και ανθελονοσιακά (63%).

Η BLISS-52 διεξήχθη στη Νότιο Αμερική, την Ανατολική, Ευρώπη, την Ασία και την Αυστραλία. Οι συγχορηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (96%, $>7,5$ mg/ημέρα 69%), ανοσοκατασταλτικά (42%) και ανθελονοσιακά (67%).

Κατά την έναρξη, 52% των ασθενών είχαν υψηλή ενεργότητα νόσου (βαθμολογία SELENA SLEDAI ≥ 10), 59% των ασθενών είχαν συμμετοχή δέρματος-βλεννογόνων, 60% μυοσκελετικό, 16% αιματολογική, 11% νεφρική και 9% αγγειακή συμμετοχή (BILAG A ή B κατά την έναρξη).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο (SLE Responder Index - Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ), με βάση το οποίο, ως ανταπόκριση ορίζόταν η ικανοποίηση των ακόλουθων κριτήριών την Εβδομάδα 52 συγκριτικά με την έναρξη:

- ≥ 4 βαθμούς μείωση στη βαθμολογία SELENA-SLEDAI και
- όχι νέα βαθμολογία οργάνου BILAG (British Isles Lupus Assessment Group - Ομάδα Εκτίμησης Λύκου των Βρετανικών Νήσων) A ή 2 νέες βαθμολογίες οργάνου BILAG B και
- όχι επιδείνωση (άύξηση κατά $<0,30$ βαθμούς) στη βαθμολογία PGA (Physician's Global Assessment - Συνολική Εκτίμηση Ιατρού)

Ο SLE Responder Index (Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ) μετρά τη βελτίωση της ενεργότητας της νόσου, χωρίς να επιδεινώνεται κάποιο σύστημα οργάνων ή η συνολική κατάσταση του ασθενούς.



Πίνακας 1: Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 και BLISS-52 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Εικονικό φάρμακο* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Εικονικό φάρμακο* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE responder index (δείκτης ανταπόκρισης ΣΕΛ)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου		9,4%		14,0%		11,8%
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Συνιστώσες του SLE responder index (δείκτη ανταπόκρισης ΣΕΛ)						
Ποσοστό ασθενών με μείωση της βαθμολογίας SELENA-SLEDAI ≥4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση με δείκτη τη BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση στην PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

*Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλασική θεραπεία.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δύο μελετών, το ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν >7,5 mg/ημέρα πρεδνιζόνης (ή ισοδύναμο) κατά την έναρξη και των οποίων η δόση κορτικοστεροειδών μειώθηκε κατά τουλάχιστον 25% σε δόση ισοδύναμη με πρεδνιζόνη ≤7,5 mg/ημέρα κατά τις Εβδομάδες 40 έως 52, ήταν 17,9% στην ομάδα που ελάμβανε Benlysta και 12,3% στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (p=0,0451).

Οι εξάρσεις του ΣΕΛ καθορίστηκαν μέσω του τροποποιημένου SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη έξαρση ήταν μεγαλύτερος στη συγκεντρωτική ομάδα που έλαβε Benlysta, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (110 έναντι 84 ημερών, λόγος κινδύνου = 0,84, p=0,012). Σοβαρές εξάρσεις παρατηρήθηκαν στο 15,6% της ομάδας του Benlysta, έναντι 23,7% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 52 εβδομάδων παρατήρησης (παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας = -8,1%, λόγος κινδύνου = 0,64, p=0,0011).



Το Benlysta, στη συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε βελτίωση στην κόπωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η οποία μετρήθηκε με την κλίμακα FACIT - Fatigue. Η μέση μεταβολή της βαθμολογίας την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,70 έναντι 2,46, $p=0,0006$).

Η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου σε προκαθορισμένες υποομάδες, έδειξαν ότι το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς με υψηλότερη ενεργότητα νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με βαθμολογίες SELENA SLEDAI ≥ 10 , ή σε ασθενείς που χρειάζονταν στεροειδή για τον έλεγχο της νόσου ή σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος.

Η post-hoc ανάλυση προσδιόρισε τις υποομάδες με υψηλή ανταπόκριση, όπως είναι οι ασθενείς με χαμηλό συμπλήρωμα και θετικά αντι-dsDNA κατά την έναρξη - βλέπε Πίνακα 2 για τα αποτελέσματα αυτού του παραδείγματος υποομάδας υψηλότερης ενεργότητας νόσου. Από τους ασθενείς αυτούς, 64,5% είχαν βαθμολογίες SELENA SLEDAI ≥ 10 κατά την έναρξη.



Πίνακας 2: Ασθενείς με χαμηλό συμπλήρωμα και θετικά αντι-dsDNA κατά την έναρξη

Υπομένα	Θετικά αντι-dsDNA KAI χαμηλό συμπλήρωμα	
BLISS-76 και BLISS-52, συγκεντρωτικά δεδομένα	Εικονικό φάρμακο (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
Ποσοστό ανταπόκρισης SRI την εβδομάδα 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		19,8
Ποσοστό ανταπόκρισης SRI (εξαιρουμένων των μεταβολών στο συμπλήρωμα και στα αντι-dsDNA) την εβδομάδα 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		17,3
Σοβαρές εξάρσεις σε διάστημα 52 εβδομάδων		
Ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή εξαρση (%)	29,6	19,0
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		10,6
Χρόνος έως την εμφάνιση σοβαρής εξαρσης [λόγος κινδύνου (95% CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p=0,0038)
Μείωση πρεδνιζόνης κατά ≥25% από την έναρξη σε ≤7,5 mg/ημέρα στη διάρκεια των εβδομάδων 40 έως 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		6,3
Βελτίωση της βαθμολογίας FACIT-fatigue την εβδομάδα 52, σε σχέση με την έναρξη (μέση τιμή)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (μέση διαφορά)		2,21
Μελέτη BLISS-76 μόνο	Εικονικό φάρμακο (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Ποσοστό ανταπόκρισης SRI την Εβδομάδα 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		12,1

* Στους ασθενείς με δόση πρεδνιζόνης κατά την έναρξη >7,5 mg/ημέρα

Ηλικία και φυλή



Ηλικία

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, εντάχθηκαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, έτσι ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ουσιαστικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στην κλινική έκβαση.

Μαύροι ασθενείς

Το Benlysta χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε μαύρους ασθενείς σε μία τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 52 εβδομάδων μελέτη φάσης III / IV (EMBRACE). Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 448 ασθενείς. Η αναλογία μαύρων ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση SRI-S2K ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες σε μαύρους ασθενείς με υψηλή δραστικότητα νόσου (χαμηλό συμπλήρωμα και θετικό anti-dsDNA κατά την έναρξη, n=141), η ανταπόκριση SRI-S2K ήταν 45,1% για το Benlysta 10 mg/kg συγκριτικά με 24,0% για το εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανότητας 3,00, 95% CI: 1,35, 6,68).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Benlysta αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων (PLUTO) σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς με κλινική διάγνωση ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR. Οι ασθενείς είχαν ενεργό ΣΕΛ, που ορίζεται ως βαθμολογία SELENA-SLEDAI ≥ 6 και θετικά αυτοαντισώματα στην προκαταρκτική αξιολόγηση, όπως περιγράφεται στις μελέτες των ενηλίκων. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό θεραπευτικό σχήμα για τον ΣΕΛ (κλασική θεραπεία) και τα κριτήρια ένταξης ήταν παρόμοια με τις μελέτες των ενηλίκων. Ασθενείς με σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, σοβαρό ενεργό λύκο του ΚΝΣ, πρωτογενή ανοσοανεπάρκεια, έλλειψη IgA ή οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις που απαιτούν θεραπεία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, τη Νότια Αμερική, την Ευρώπη και την Ασία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 15 έτη (εύρος 6 έως 17 έτη). Στην ηλικιακή ομάδα 5 έως 11 ετών (n=13) η βαθμολογία SELENA-SLEDAI κυμαίνεται από 4 έως 13 και στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών (n=79) η βαθμολογία SELENA-SLEDAI κυμαίνεται από 4 έως 20. Η πλειονότητα (94,6%) των ασθενών ήταν θήλεις. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για τη διεξαγωγή οποιωνδήποτε στατιστικών συγκρίσεων και όλα τα δεδομένα είναι περιγραφικά.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ (SLE Responder Index, SRI) την Εβδομάδα 52 όπως περιγράφεται στις μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης των ενηλίκων. Υπήρχε μία υψηλότερη αναλογία παιδιατρικών ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση SRI στους ασθενείς που έλαβαν το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ανταπόκριση για τις επιμέρους συνιστώσες του καταληκτικού σημείου ήταν σε συμφωνία με εκείνη του SRI (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 – Ποσοστό ανταπόκρισης του παιδιατρικού πληθυσμού την Εβδομάδα 52

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,49 (0,64, 3,46)
Συνιστώσες του Δείκτη Ανταπόκρισης ΣΕΛ		
Ποσοστό ασθενών με μείωση της βαθμολογίας SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,62 (0,69, 3,78)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση με τον δείκτη BILAG (%)	61,5	73,6



Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου	(24/39)	(39/53)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση στην PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,70 (0,66, 4,39)

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή έξαρση, η διάμεση ημέρα της μελέτης της πρώτης σοβαρής έξαρσης ήταν η Ημέρα 159,5 στην ομάδα Benlysta και η Ημέρα 82 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σοβαρές εξάρσεις παρατηρήθηκαν στο 22,6% της ομάδας του Benlysta συγκριτικά με το 42,5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, σε μία διάρκεια παρατήρησης 52 εβδομάδων (παρατηρηθίσασα διαφορά θεραπείας = 19,9%, λόγος κινδύνου = 0,38, 95% CI: 0,18, 0,82). Αυτό ήταν σε συμφωνία με τα ευρήματα από τις κλινικές μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης σε ενήλικες.

Χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης του Νεανικού ΣΕΔ του Διεθνούς Οργανισμού Μελετών Παιδιατρικής Ρευματολογίας (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO)/Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR), μία υψηλότερη αναλογία παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν Benlysta παρουσίασαν βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 – Ποσοστό ανταπόκρισης κατά PRINTO/ACR την Εβδομάδα 52

	Αναλογία ασθενών με τουλάχιστον 50% βελτίωση σε οποιεσδήποτε 2 από τις 5 συνιστώσες*, και όχι για πάνω από μία από τις υπόλοιπες συνιστώσες με επιδείνωση άνω του 30%	Αναλογία ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση σε οποιεσδήποτε 3 από τις 5 συνιστώσες*, και όχι για πάνω από μία από τις υπόλοιπες συνιστώσες με επιδείνωση άνω του 30%		
	Εικονικό φάρμακο n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Εικονικό φάρμακο n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Ανταπόκριση, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου		25,38		25,33
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

*Οι πέντε συνιστώσες του PRINTO/ACR ήταν η εκατοστιαία μεταβολή την Εβδομάδα 52 στα εξής: Γενική Αξιολόγηση από τον Γονέα (Parent GA), PGA, βαθμολογία SELENA-SLEDAI, πρωτεΐνουρία 24-ώρου και βαθμολογία πεδίου σωματικής λειτουργικότητας στη Γενική Βασική Κλίμακα του Ερωτηματολογίου Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής (PedsQL GC).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι παρακάτω φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ενδοφλέβιας χορήγησης, βασίζονται σε εκτιμήσεις παραμέτρων πληθυσμού για τους 563 ασθενείς που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg στις δύο μελέτες Φάσης III.

Απορρόφηση



Το Benlysta χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις μπελιμουμάμπης ορού παρατηρήθηκαν γενικώς κατά το πέρας της έγχυσης ή λίγο μετά. Η μέγιστη συγκέντρωση ορού ήταν 313 μg/ml (εύρος: 173-573 μg/ml), βάσει προσομοίωσης του προφίλ συγκέντρωσης - χρόνου με χρήση των τιμών τυπικών παραμέτρων από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Κατανομή

Η μπελιμουμάμπη κατανεμήθηκε στους ιστούς με όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (Vss) περίπου 5 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μπελιμουμάμπη είναι μία πρωτεΐνη, για την οποία η αναμενόμενη μεταβολική οδός είναι η αποδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα, μέσω ευρέως κατανεμημένων πρωτεολυτικών ενζύμων. Κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις μπελιμουμάμπης ορού μειώθηκαν με διεκθετικό τρόπο, με ημίσεια ζωή κατανομής 1,75 ημέρες και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 19,4 ημέρες. Η συστηματική κάθαρση ήταν 215 ml/ημέρα (εύρος: 69-622 ml/ημέρα).

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι βασίζονται σε επιμέρους εκτιμήσεις παραμέτρων από μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού 53 ασθενών από μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg τις Ημέρες 0, 14 και 28, και στη συνέχεια σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων, η έκθεση στο belimumab ήταν παρόμοια ανάμεσα σε παιδιατρικούς και ενήλικες συμμετέχοντες με ΣΕΛ. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές των Cmax, Cmin και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 305 μg/mL, 42 μg/mL και 2.569 ημέρες•μg/mL στην ηλικιακή ομάδα 5 έως 11 ετών, και 317 μg/mL, 52 μg/mL και 3.126 ημέρες•μg/mL στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών.

Ηλικιωμένοι: Το Benlysta έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών. Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών με ΣΕΛ των μελετών με ενδοφλέβια θεραπεία, η ηλικία δεν επηρέασε την έκθεση στη μπελιμουμάμπη. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού αριθμού ατόμων ηλικίας ≥65 ετών, η επίδραση της ηλικίας δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μπελιμουμάμπης. Κατά την κλινική ανάπτυξη, το Benlysta μελετήθηκε σε ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρική δυσλειτουργία (261 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης ≥30 και <60 ml/min, 14 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης ≥15 και <30 ml/min). Η μείωση της συστηματικής κάθαρσης, όπως εκτιμήθηκε με μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού για ασθενείς με τιμές που αντιστοιχούσαν στις μέσες τιμές κάθε σταδίου νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με ασθενείς με μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής (79,9 ml/min), ήταν 1,4% για την ήπια (75 ml/min), 11,7% για τη μέτρια (45 ml/min) και 24,0% για τη σοβαρή (22,5 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Αν και η πρωτεΐνη (≥ 2 g/ημέρα) αύξησε την κάθαρση μπελιμουμάμπης και η μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης μείωσε την κάθαρση μπελιμουμάμπης, οι επιδράσεις αυτές βρίσκονταν μέσα στο αναμενόμενο εύρος μεταβλητότητας. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μπελιμουμάμπης. IgG1 μόρια, όπως η μπελιμουμάμπη, καταβολίζονται από ευρέως κατανεμημένα πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό και τυχόν μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να έχουν κάποια επίδραση στην αποβολή της μπελιμουμάμπης.



Σωματικό βάρος/Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Η προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος δοσολογία της μπελιμουμάμπης οδηγεί σε μειωμένη έκθεση σε ελλιποβαρείς ασθενείς ($BMI < 18,5$) και σε αυξημένη έκθεση σε παχύσαρκους ασθενείς ($BMI \geq 30$). Οι εξαρτώμενες από τον BMI μεταβολές στην έκθεση, δεν οδήγησαν σε αντίστοιχες μεταβολές στην αποτελεσματικότητα. Η αυξημένη έκθεση σε παχύσαρκους ασθενείς που ελάμβαναν 10 mg/kg μπελιμουμάμπης, δεν οδήγησε σε συνολική αύξηση της συχνότητας των AE ή των σοβαρών AE σε σύγκριση με παχύσαρκα άτομα που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, στους παχύσαρκους ασθενείς παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ναυτίας, εμέτου και διάρροιας. Από αυτές τις γαστρεντερικές διαταραχές σε παχύσαρκους ασθενείς, καμία δεν ήταν σοβαρή. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ελλιποβαρείς ή παχύσαρκους ασθενείς.

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

Ασθενείς με ΣΕΛ που μετέβησαν από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε υποδόρια χορήγηση 200 mg εβδομαδιαίως χρησιμοποιώντας ένα διάστημα μετάβασης 1 έως 4 εβδομάδων, είχαν συγκεντρώσεις μπελιμουμάμπης στον ορό κατά την πρώτη τους υποδόρια δόση κοντά στην τελική τους υποδόρια κατώτερη συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.2). Βάσει προσομοίωσης παραμέτρων από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, οι μέσες συγκεντρώσεις 200 mg μπελιμουμάμπης υποδορίως κάθε εβδομάδα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν παρόμοιες με εκείνες των 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Η ενδοφλέβια και η υποδόρια χορήγηση σε πιθήκους οδήγησε στην αναμενόμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών Β κυττάρων και των Β κυττάρων του λεμφοειδούς ιστού, χωρίς σχετιζόμενα τοξικολογικά ευρήματα.

Μελέτες αναπαραγωγής έχουν διεξαχθεί σε εγκύους πιθήκους cynomolgus, που ελάμβαναν μπελιμουμάμπη 150 mg/kg με ενδοφλέβια έγχυση (περίπου 9 φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη μέγιστη ανθρώπινη κλινική έκθεση) κάθε 2 εβδομάδες για διάστημα έως και 21 εβδομάδων και η θεραπεία με μπελιμουμάμπη δεν σχετίστηκε με άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις ως προς τη μητρική τοξικότητα, την αναπτυξιακή τοξικότητα ή την τερατογένεση. Τα σχετιζόμενα με τη θεραπεία ευρήματα περιορίζονταν στην αναμενόμενη αναστρέψιμη μείωση των Β κυττάρων, τόσο στις μητέρες όσο και στα βρέφη και στην αναστρέψιμη μείωση της IgM στα βρέφη. Οι αριθμοί των Β κυττάρων επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπελιμουμάμπη σε περίπου 1 έτος μετά τον τοκετό στους ενηλίκους πιθήκους και στους 3 μήνες ζωής στα βρέφη. Τα επίπεδα IgM στα βρέφη που εκτέθηκαν σε μπελιμουμάμπη ενδομητρίως επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα έως την ηλικία των 6 μηνών.

Η επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων εκτιμήθηκε στις δημηνες τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων της μπελιμουμάμπης, σε δόσεις έως και 50 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα σεξουαλικά ώριμων αρσενικών και θηλυκών ζώων. Μία ανεπίσημη εκτίμηση του έμμηνου κύκλου σε θηλυκά ζώα δεν έδειξε σχετιζόμενες με την μπελιμουμάμπη μεταβολές.

Καθώς η μπελιμουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μελέτες γονιμότητας (αρσενικής ή θηλυκής).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων



Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)
Κιτρικό νάτριο (E331)
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

To Benlysta δεν είναι συμβατό με 5% γλυκόζη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια
5 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Μετά την ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα, το ανασυσταθέν διάλυμα, αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να προστατεύεται από άμεση έκθεση στο ηλιακό φως και να αποθηκεύεται στην ψύξη σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Το διάλυμα του Benlysta που έχει αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), ή γαλακτικό διάλυμα Ringer μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C ή σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C).

Ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση του Benlysta έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Benlysta 120 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τύπου 1 γυάλινα φιαλίδια (5 ml), σφραγισμένα με σιλικονούχο χλωροβουτυλικό ελαστικό πώμα και με αφαιρούμενο κάλυμμα αλουμινίου που περιέχουν 120 mg κόνεως.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

Benlysta 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τύπου 1 γυάλινα φιαλίδια (20 ml), σφραγισμένα με σιλικονούχο χλωροβουτυλικό ελαστικό πώμα και με αφαιρούμενο κάλυμμα αλουμινίου που περιέχουν 400 mg κόνεως.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο



6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του 120 mg διαλύματος προς έγχυση

Ανασύσταση

Η ανασύσταση και η αραίωση πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από άσηπτες συνθήκες.

Αφήστε το φιαλίδιο να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) για 10-15 λεπτά.

Συνιστάται η χρήση βελόνας 21-25 gauge κατά τη διάτρηση του πώματος του φιαλιδίου για την ανασύσταση και την αραίωση.

Η ανασύσταση του φιαλιδίου μπελιμουμάμπης 120 mg μιας χρήσης γίνεται με 1,5 ml ενέσιμου ύδατος, έτσι ώστε να προκύψει μία τελική συγκέντρωση μπελιμουμάμπης 80 mg/ml.

Η ροή του ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να κατευθύνεται προς το τοίχωμα του φιαλιδίου, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός αφρού. Αναδεύσατε απαλά το φιαλίδιο για 60 δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, αφήνετε το φιαλίδιο να παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου (15°C - 25°C), αναδεύοντας το απαλά για 60 δευτερόλεπτα κάθε 5 λεπτά, έως ότου διαλυθεί η κόνις. Μην το αναταράσσετε. Η ανασύσταση κατά κανόνα ολοκληρώνεται σε 10 έως 15 λεπτά μετά την προσθήκη του ύδατος, αλλά μπορεί να χρειαστούν έως και 30 λεπτά.

Προστατεύσατε το ανασυσταθέν διάλυμα από το ηλιακό φως.

Εάν χρησιμοποιηθεί συσκευή μηχανικής ανασύστασης για την ανασύσταση του Benlysta, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 500 rpm και το φιαλίδιο δεν θα πρέπει να αναδεύεται για περισσότερο από 30 λεπτά.

Όταν ολοκληρωθεί η ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να είναι ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο και χωρίς σωματίδια. Οι μικρές φυσαλίδες αέρα, ωστόσο, είναι αναμενόμενες και αποδεκτές.

Μετά την ανασύσταση, μπορεί να αντληθεί από κάθε φιαλίδιο όγκος 1,5 ml (που αντιστοιχεί σε 120 mg μπελιμουμάμπης).

Αραίωση

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν αραιώνεται με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), ή γαλακτικού διαλύματος Ringer. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από ή ίσο των 40 kg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σάκοι έγχυσης με 100 ml αυτών των διαλυτών υπό την προϋπόθεση ότι η προκύπτουσα συγκέντρωση της μπελιμουμάμπης στον σάκο έγχυσης δεν υπερβαίνει τα 4 mg/ml.

Τα ενδοφλέβια διαλύματα γλυκόζης 5% είναι μη συμβατά με το Benlysta και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Από ένα σάκο έγχυσης 250 ml (ή 100 ml) ή μία φιάλη ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), ή γαλακτικού διαλύματος Ringer αντλήστε και απορρίψτε όγκο ίσο με τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Benlysta που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς. Στη συνέχεια, προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Benlysta στο σάκο έγχυσης ή τη φιάλη. Αναστρέψτε απαλά τον σάκο ή τη φιάλη, για να αναμιγθεί το διάλυμα. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα που παραμένει στα φιαλίδια, πρέπει να απορρίπτεται.

Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε το διάλυμα Benlysta οπτικά, για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρήσετε σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό, απορρίψτε το διάλυμα.

Ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση του Benlysta έως την ολοκλήρωση της έγχυσης, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 ώρες.



Προετοιμασία του 400 mg διαλύματος προς έγχυση

Ανασύσταση

Η ανασύσταση και η αραίωση πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από άσηπτες συνθήκες.

Αφήστε το φιαλίδιο να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) για 10 έως 15 λεπτά.

Συνιστάται η χρήση βελόνας 21-25 gauge κατά τη διάτρηση του πώματος του φιαλιδίου για την ανασύσταση και την αραίωση.

Η ανασύσταση του φιαλιδίου μπελιμουμάμπης 400 mg εφάπαξ χρήσης γίνεται με 4.8 ml ενέσιμου ύδατος, έτσι ώστε να προκύψει μία τελική συγκέντρωση μπελιμουμάμπης 80 mg/ml.

Η ροή του ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να κατευθύνεται προς το τοίχωμα του φιαλιδίου, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός αφρού. Αναδεύσατε απαλά το φιαλίδιο για 60 δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, αφήνετε το φιαλίδιο να παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C), αναδεύοντας το απαλά για 60 δευτερόλεπτα κάθε 5 λεπτά, έως ότου διαλυθεί η κόνις. Μην το αναταράσσετε. Η ανασύσταση κατά κανόνα ολοκληρώνεται σε 10 έως 15 λεπτά μετά την προσθήκη του ύδατος, αλλά μπορεί να χρειαστούν έως και 30 λεπτά.

Προστατεύσατε το ανασυσταθέν διάλυμα από το ηλιακό φως.

Εάν χρησιμοποιηθεί συσκευή μηχανικής ανασύστασης για την ανασύσταση του Benlysta, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 500 rpm και το φιαλίδιο δεν θα πρέπει να αναδεύεται για περισσότερο από 30 λεπτά.

Όταν ολοκληρωθεί η ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να είναι ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο και χωρίς σωματίδια. Οι μικρές φυσαλίδες αέρα, ωστόσο, είναι αναμενόμενες και αποδεκτές.

Μετά την ανασύσταση, μπορεί να αντληθεί από κάθε φιαλίδιο όγκος 5 ml (που αντιστοιχεί σε 400 mg μπελιμουμάμπης).

Αραίωση

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν αραιώνεται με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), ή γαλακτικού διαλύματος Ringer.

Τα ενδοφλέβια διαλύματα γλυκόζης 5% είναι μη συμβατά με το Benlysta και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Από ένα σάκο έγχυσης 250 ml ή μία φιάλη ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), ή γαλακτικού διαλύματος Ringer αντλήστε και απορρίψτε όγκο ίσο με τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Benlysta που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς. Στη συνέχεια, προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Benlysta στο σάκο έγχυσης ή τη φιάλη. Αναστρέψτε απαλά τον σάκο ή τη φιάλη, για να αναμιχθεί το διάλυμα. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα που παραμένει στα φιαλίδια, πρέπει να απορρίπτεται.

Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε το διάλυμα Benlysta οπτικά, για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρήσετε σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό, απορρίψτε το διάλυμα.

Ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση του Benlysta έως την ολοκλήρωση της έγχυσης, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 ώρες.

Τρόπος χορήγησης

To Benlysta χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.



Το Benlysta δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη φυσικής ή βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του Benlysta με άλλους παράγοντες.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Benlysta και των σάκων πολυβινυλοχλωριδίου ή πολυολεφίνης.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουλίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21-10-2019

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.