

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.  
Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Fyldt pen

Hver 1 ml pen indeholder 200 mg belimumab.

### Fyldt injektionssprøjte

Hver 1 ml injektionssprøjte indeholder 200 mg belimumab.

Belimumab er et humant monoklonalt IgG1 $\lambda$ -antistof produceret i mammale cellerlinjer (NS0) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (injektion).  
Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektion).

Klar til opaliserende, farveløs til svag gul opløsning, med en pH på 6.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Benlysta er indiceret som tillægsbehandling til voksne patienter med aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med en høj grad af sygdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lavt komplementniveau), hvor standardbehandling er utilstrækkelig (se pkt. 5.1).

Benlysta er indiceret i kombination med immunsuppressiv baggrundsbehandling til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (se pkt. 4.2 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Benlysta skal initieres og overvåges af en kvalificeret læge med erfaring i diagnosticering og behandling af SLE. Det anbefales, at den første subkutane injektion af Benlysta foretages under overvågning af sundhedspersonale i omgivelser, der er tilstrækkeligt kvalificerede til at håndtere overfølsomhedsreaktioner, om nødvendigt. Sundhedspersonalet skal træne og uddanne patienten i subkutan injektionsteknik samt tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4). Patienten kan selv injicere, eller et plejepersonale kan administrere Benlysta, hvis sundhedspersonalet beslutter, at det er hensigtsmæssigt.

## Dosering

### *SLE*

Den anbefalede dosis er 200 mg én gang om ugen givet som subkutan injektion. Dosering er ikke baseret på vægt (se pkt. 5.2). Patientens tilstand skal vurderes kontinuerligt. Seponering af behandlingen med Benlysta bør overvejes, hvis der ikke ses en forbedring af sygdomskontrollen efter 6 måneders behandling.

### *Lupus nefritis*

Hos patienter, der starter behandling med Benlysta mod aktiv lupus nefritis, er det anbefalede doseringsregime en 400 mg dosis (to 200 mg injektioner) en gang ugentligt i 4 doser, og derefter 200 mg en gang ugentligt. Hos patienter, der fortsætter behandlingen med Benlysta mod aktiv lupus nefritis, er den anbefalede dosis 200 mg en gang ugentligt. Benlysta skal anvendes i kombination med kortikosteroider og mycophenolat eller cyclophosphamid til induktion eller mycophenolat eller azathioprin til vedligeholdelse. Patientens tilstand skal vurderes kontinuerligt.

## Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal den administreres hurtigst muligt. Herefter kan patienterne genoptage dosering på deres sædvanlige dag for administration, eller de kan begynde en ny ugentlig rutine fra den dag, den glemte dosis blev administreret.

## Ændring af den ugentlige doseringsdag

Hvis patienter ønsker at ændre deres ugentlige dosisdag, kan en ny dosis administreres på den nye foretrukne ugedag. Herefter skal patienten fortsætte med den nye ugentlige rutine fra den dag, også selvom dosisintervallet midlertidig er mindre end en uge.

## Overgang fra intravenøs til subkutan administration

### *SLE*

Hvis en patient med SLE overgår fra intravenøst administreret Benlysta til subkutan administration, skal den første subkutane injektion administreres 1 til 4 uger efter den sidste intravenøse dosis (se pkt. 5.2).

### *Lupus nefritis*

Hvis en patient med lupus nefritis overgår fra Benlysta intravenøs administration til subkutan administration, skal den første dosis på 200 mg subkutan injektion administreres 1 til 2 uger efter den sidste intravenøse dosis. Denne overgang skal ske når som helst efter, at patienten har afsluttet de første 2 intravenøse doser (se pkt. 5.2).

## Særlige populationer

### *Ældre*

Der er begrænsede data vedrørende patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.1). Benlysta bør anvendes med forsigtighed hos ældre. Dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Behandling med belimumab er blevet undersøgt hos et begrænset antal SLE-patienter med nedsat nyrefunktion. Ud fra de tilgængelige oplysninger er dosisjustering ikke påkrævet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Det anbefales dog at udvise forsigtighed ved administration til patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af manglende data (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført specifikke studier med Benlysta hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er sandsynligvis ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Benlysta's sikkerhed og virkning ved subkutan administration hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Den fyldte pen eller fyldte injektionssprøjte må kun bruges til subkutan injektion. De anbefalede administrationssteder er maven eller låret. Når der injiceres i samme område, skal patienterne rådgives til at anvende forskellige injektionssteder for hver injektion. Injektionerne må aldrig gives på områder, hvor huden er øm, med blå mærker, rød eller hård. Når en dosis på 400 mg administreres på samme sted, anbefales det, at de 2 individuelle 200 mg injektioner administreres mindst 5 cm fra hinanden.

Udførlige instruktioner for subkutan administration af Benlysta i fyldt pen eller fyldt injektionssprøjte medfølger som en del af indlægssedlen (se trinvis vejledning).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Behandling med Benlysta er ikke blevet undersøgt hos patientgrupper med følgende tilstande og anbefales derfor ikke hos disse:

- svær aktiv lupus i centralnervesystemet
- hiv
- tidligere eller aktuel hepatitis B eller C
- hypogammaglobulinæmi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)
- tidligere større organtransplantation eller transplantation af hæmatopoietiske stamceller/knoglemarv eller nyretransplantation.

#### Samtidig brug af B-celle targeteret behandling

Tilgængelig data understøtter ikke samtidig administration af rituximab med Benlysta hos patienter med SLE (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed, hvis Benlysta administreres sammen med andre B-celle targeterede behandlinger.

#### Overfølsomhed

Administration af Benlysta subkutan eller intravenøst kan medføre overfølsomhedsreaktioner, der kan være alvorlige og letale. I tilfælde af en svær reaktion skal administrationen af Benlysta afbrydes, og der skal iværksættes relevant behandling (se pkt. 4.2). Risikoen for overfølsomhedsreaktioner er størst ved de to første doser, men der skal tages hensyn til risikoen ved hver administration. Patienter med multiple lægemiddelallergier eller signifikant overfølsomhed i anamnesen kan have en øget risiko. Der er også set

tilbagefald af klinisk relevante reaktioner efter, at der initialt er givet relevant behandling for symptomerne (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patienterne skal informeres om, at overfølsomhedsreaktioner kan forekomme på dagen eller flere dage efter injektionen, og de skal informeres om potentielle tegn og symptomer samt om risikoen for tilbagefald. Patienterne skal instrueres i omgående at søge læge, hvis de oplever nogen af disse symptomer. Indlægssedlen skal være tilgængelig for patienten. Forsinkede, ikke-akutte overfølsomhedsreaktioner er også set med symptomer som udslæt, kvalme, træthed, myalgi, hovedpine og ansigtsødem.

I intravenøse kliniske studier omfattede alvorlige infusions- og overfølsomhedsreaktioner anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotension, angioødem og dyspnø. Se desuden produktresuméet for Benlysta pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pkt. 4.4).

### Infektioner

Belimumabs virkningsmekanisme kan øge risikoen for udviklingen af infektioner, herunder opportunistiske infektioner. I kontrollerede kliniske studier var forekomsten af alvorlige infektioner ens på tværs af Benlysta- og placebogrupeerne, dog forekom letale infektioner (f.eks. pneumoni og sepsis) mere hyppigt hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Pneumokok vaccination bør overvejes før behandling med Benlysta initieres. Benlysta bør ikke initieres hos patienter med aktive alvorlige infektioner (herunder alvorlige kroniske infektioner). Læger bør udvise forsigtighed og omhyggeligt vurdere, om fordelene forventes at opveje risikoen, hvis de planlægger at anvende Benlysta til patienter med tidligere tilbagevendende infektioner. Læger skal råde patienter til at kontakte en sundhedsperson hvis de udvikler symptomer på en infektion. Patienter, som udvikler en infektion, mens de er i behandling med Benlysta, skal monitoreres nøje og det skal overvejes nøje at afbryde immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta indtil infektionen er væk. Risikoen ved at anvende Benlysta hos patienter med aktiv eller latent tuberkulose kendes ikke.

### Depression og suicidalitet

I kontrollerede kliniske intravenøse og subkutane studier blev psykiske bivirkninger (depression, selvmordstanker og -adfærd inklusive selvmord) observeret hyppigere hos patienter, der fik Benlysta (se pkt. 4.8). Før opstart af behandling med Benlysta skal læger vurdere risikoen for depression og selvmord under hensyntagen til patientens anamnese og aktuelle psykiske tilstand. Patienter skal monitoreres under behandlingen. Læger skal råde patienter (og omsorgspersoner, hvis det skønnes relevant) til at kontakte en sundhedsperson omkring nye eller forværrede psykiske symptomer. Hos patienter, der oplever sådanne symptomer, skal det overvejes at stoppe behandlingen.

### Svære kutane bivirkninger

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), der kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Benlysta. Patienter skal informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN og bør nøje monitoreres for hudreaktioner. Hvis mulige tegn eller symptomer på disse bivirkninger opstår, bør behandlingen med Benlysta straks seponeres, og en alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet SJS eller TEN ved behandling med Benlysta, må patienten aldrig genoptage behandling med Benlysta.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret ved behandling af SLE med Benlysta. Læger skal være særligt opmærksomme på symptomer, der indikerer PML, og som patienten kan overse (f.eks. kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer og tegn). Patienter skal monitoreres for hvilke som helst nye eller forværrede symptomer eller tegn. Hvis sådanne symptomer eller tegn opstår, skal henvisning til neurolog og passende diagnostiske foranstaltninger for PML overvejes som klinisk relevant. Hvis PML mistænkes, skal immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, afbrydes, indtil PML er udelukket. Hvis PML påvises, skal immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, seponeres.

## Immunisering

Levende vacciner bør ikke gives 30 dage før eller samtidigt med administration af Benlysta, da den kliniske sikkerhed ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data om den sekundære overførsel af infektion fra personer, som får levende vacciner, til patienter, som får Benlysta.

På grund af virkningsmekanismen kan belimumab påvirke immuniseringsresponsen. I et lille studie, der evaluerede responsen af en 23-valent pneumokokvaccine, var det samlede immunrespons til de forskellige serotyper ens hos SLE-patienter, som fik Benlysta sammenlignet med de patienter, som fik standard immunsuppressiv behandling ved tidspunktet for vaccinationen. Der er ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner om responsen af andre vacciner.

Et begrænset antal data tyder på, at Benlysta ikke signifikant påvirker evnen til at opretholde et beskyttende immunrespons på immuniseringer, som er modtaget før administration af Benlysta. I et substudie opretholdte en lille gruppe patienter, der tidligere var blevet vaccineret mod tetanus, pneumokokker eller influenza, beskyttende titer efter behandling med Benlysta.

## Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Immunmodulerende lægemidler, herunder Benlysta, kan øge risikoen for maligniteter. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at administrere Benlysta til patienter med tidligere maligniteter, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler en malignitet. Patienter med malign neoplasme inden for de sidste 5 år er ikke undersøgt, med undtagelse af patienter med basalcelle- eller planocellulær cancer i huden eller uterin cervixcancer, der er fjernet fuldstændig eller er tilstrækkeligt behandlet.

## Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført *in vivo* interaktionsstudier. Dannelsen af visse CYP450 enzymer er hæmmet af øgede niveauer af visse cytokiner ved kronisk inflammation. Det vides ikke, om belimumab kan være en indirekte modulator af sådanne cytokiner. En risiko for at belimumab indirekte reducerer CYP-aktivitet kan ikke udelukkes. Ved opstart eller seponering af belimumab skal terapeutisk monitorering overvejes hos patienter, der bliver behandlet med CYP-substrater med snævert terapeutisk indeks, hvor dosis justeres individuelt (f.eks. warfarin).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Benlysta og i mindst 4 måneder efter den sidste behandling.

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Benlysta til gravide kvinder. Ud over den forventede farmakologiske effekt, dvs. reduktion i antallet af B-celler, indikerer dyrestudier med aber hverken direkte eller indirekte skadelige effekter hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Benlysta bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for barnet.

## Amning

Det vides ikke, om belimumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Belimumab blev imidlertid fundet i mælken fra hunaber, når det blev administreret i doser på 150 mg/kg hver 2. uge.

Da materielle antistoffer (IgG) udskilles i mælk, skal det besluttes, om amning eller behandling med Benlysta skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

## Fertilitet

Der foreligger ingen data om belimumabs påvirkning af human fertilitet. Påvirkningen af fertiliteten hos dyr af hankøn og hunkøn er ikke blevet formelt vurderet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ud fra belimumabs farmakologi forventes ingen påvirkning af evnen. Der skal tages hensyn til personens kliniske status og Benlystas bivirkningsprofil i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Belimumabs sikkerhed hos patienter med SLE er blevet vurderet i tre placebokontrollerede intravenøse studier og et efterfølgende regionalt placebokontrolleret intravenøst studie før markedsføring, et placebokontrolleret subkutant studie og to placebokontrollerede intravenøse studier post-marketing; sikkerheden hos patienter med aktiv lupus nefritis er blevet evalueret i et placebokontrolleret intravenøst studie.

Data, der er præsenteret i tabellen nedenfor, afspejler eksponeringen hos 674 patienter med SLE fra de tre kliniske studier og 470 patienter i det efterfølgende placebokontrollerede studie før markedsføring administreret Benlysta intravenøst (10 mg/kg over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28 og herefter hver 28. dag i op til 52 uger) og 556 patienter med SLE, som blev eksponeret for Benlysta subkutant (200 mg en gang om ugen i op til 52 uger). De præsenterede sikkerhedsdata omfatter data fra efter uge 52 hos nogle patienter med SLE. Data afspejler yderligere eksponering hos 224 patienter med aktiv lupus nefritis, som fik Benlysta intravenøst (10 mg/kg i op til 104 uger). Data efter markedsføring er også inkluderet.

Størstedelen af patienterne fik også sideløbende ét eller flere af følgende lægemidler til behandling af SLE: kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler, malariamidler eller non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler.

Der blev rapporteret om bivirkninger hos 84 % af de patienter, der blev behandlet med Benlysta og hos 87 % af de patienter, der fik placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5$  % af patienter med SLE, der blev behandlet med Benlysta plus standardbehandling og som havde en hyppighed, der var  $\geq 1$  % større end placebo) var nasopharyngitis. Andelen af patienter, der stoppede behandlingen som følge af bivirkninger var 7 % af patienterne, der blev behandlet med Benlysta og 8 % af patienterne i placebogruppen.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $> 5$  % af patienterne med aktiv lupus nefritis behandlet med Benlysta plus standardbehandling) var øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion og herpes zoster. Andelen af patienter, der seponerede behandlingen på grund af bivirkninger, var 12,9 % for Benlysta-behandlede patienter og 12,9 % for placebobehandlede patienter.

*Svære kutane bivirkninger:* Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Benlysta (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Der benyttes følgende hyppigheder:

Meget almindelig  $\geq 1/10$

Almindelig  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$

Ikke almindelig  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$

Sjælden  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$

Ikke kendt kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. For hver formulering, er den anførte hyppighed den højest observerede.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Infektioner og parasitære sygdomme <sup>1</sup>	Meget almindelig	Bakterielle infektioner, f.eks. bronkitis, urinvejsinfektion
	Almindelig	Viral gastroenteritis, pharyngitis, nasopharyngitis, viral infektion i de øvre luftveje
Blod og lymfesystem	Almindelig	Leukopeni
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhedsreaktioner <sup>2</sup>
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Forsinkede, ikke-akutte overfølsomhedsreaktioner
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Depression
	Ikke almindelig	Selvordsadfærd, selvmordstanker
Nervesystemet	Almindelig	Migræne
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, kvalme
Hud og subkutane væv	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet <sup>3</sup> , urticaria, udslæt
	Ikke almindelig	Angioødem
	Ikke kendt	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse



Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner <sup>2</sup> , feber

<sup>1</sup> Se 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' og pkt. 4.4 'Infektioner' for yderligere information.

<sup>2</sup>'Overfølsomhedsreaktioner' dækker over en gruppe af termer, herunder anafylaksi og kan vise sig som en række af symptomer, herunder hypotension, angioødem, urticaria eller andre former for udslæt, pruritus og dyspnø. 'Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner' dækker over en gruppe af termer og kan vise sig som en række af symptomer, herunder bradykardi, myalgi, hovedpine, udslæt, urticaria, feber, hypotension, hypertension, svimmelhed og artralgi. Da nogle tegn og symptomer overlapper hinanden, er det ikke muligt at skelne mellem overfølsomhedsreaktioner og infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner i alle tilfælde.

<sup>3</sup>Gælder kun for subkutane formuleringer.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De data, der præsenteres nedenfor, er sammenlagt fra de tre intravenøse kliniske studier før markedsføring (kun 10 mg/kg intravenøs dosis) og det subkutane kliniske studie. 'Infektioner' og 'Psykkiske forstyrrelser' inkluderer også data fra et post-marketing studie.

*Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner og overfølsomhed:* Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner og overfølsomhed blev generelt observeret på dagen for administration, mens akutte overfølsomhedsreaktioner også fremkom flere dage efter dosisadministration. Patienter med multiple lægemiddelallergier eller signifikante overfølsomhedsreaktioner i anamnesen kan have en øget risiko.

Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner efter intravenøs administration, der opstod inden for 3 dage efter en infusion, var 14 % i gruppen, som fik Benlysta og 10 % i gruppen, som fik placebo. Henholdsvis 1,2 % og 0,3 % krævede permanent seponering af behandlingen.

Incidensen af systemiske reaktioner og overfølsomhed efter injektion, der opstod inden for 3 dage efter subkutan administration, var 7 % i gruppen, som fik Benlysta og 9 % i gruppen, som fik placebo. Klinisk relevante overfølsomhedsreaktioner relateret til Benlysta administreret subkutan og som krævede permanent seponering af behandlingen blev rapporteret hos 0,2 % af de patienter, som fik Benlysta og hos ingen af de patienter, som fik placebo.

*Infektioner:* Den samlede incidens af infektioner i intravenøse og subkutane SLE studier før markedsføring, var 63 % i begge grupper, der fik Benlysta eller placebo. Følgende infektioner forekom hos mindst 3 % af de patienter, der fik Benlysta; virale infektioner i de øvre luftveje, bronkitis og bakterielle urinvejsinfektioner. Hyppigheden var mindst 1 % højere i Benlysta-gruppen end hos de patienter, der fik placebo. Der forekom alvorlige infektioner hos 5 % af de patienter, der fik Benlysta eller placebo, hvoraf andelen af alvorlige opportunistiske infektioner var på henholdsvis 0,4 % og 0 %. Infektioner, som førte til seponering af behandlingen, forekom hos 0,7 % af de patienter, der fik Benlysta og hos 1,5 % af de patienter, der fik placebo. Visse infektioner var alvorlige eller letale.

I lupus nefritisstudiet fik patienterne som baggrund en standardbehandling (se pkt. 5.1), og den samlede forekomst af infektioner var 82 % hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med 76 % hos patienter, der fik placebo. Alvorlige infektioner forekom hos 13,8 % af patienterne, der fik Benlysta, og hos 17,0 % af patienterne, der fik placebo. Letale infektioner forekom hos 0,9 % (2/224) af patienterne, der fik Benlysta, og hos 0,9 % (2/224) af patienterne, der fik placebo.

I et randomiseret, dobbeltblindet, 52 ugers SLE sikkerhedsstudie efter markedsføring (BEL115467), som vurderede mortalitet og specifikke bivirkninger hos voksne, forekom alvorlige infektioner hos 3,7 % af de patienter, der fik Benlysta (10 mg/kg intravenøst) i forhold til 4,1 % af de patienter, der fik placebo. Letale

infektioner (f.eks. lungebetændelse og sepsis) forekom hos 0,45 % (9/2002) af patienter, der fik Benlysta i forhold til 0,15 % (3/2001) af patienter, der fik placebo, mens forekomsten af alle tilfælde af mortalitet var 0,50 % (10/2002) hos patienter, der fik Benlysta i forhold til 0,40 % (8/2001) hos patienter, der fik placebo. De fleste letale infektioner blev observeret i de første 20 uger af behandlingen med Benlysta

*Psyriske forstyrrelser:* I det intravenøse SLE kliniske studie udført før markedsføring, blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 1,2 % (8/674) af patienterne, der fik 10 mg/kg Benlysta og hos 0,4 % (3/675) af patienterne, der fik placebo. Alvorlig depression blev rapporteret hos 0,6 % (4/674) af patienterne, der fik 10 mg/kg Benlysta og hos 0,3 % (2/675) af patienterne, der fik placebo. Der var to tilfælde af selvmord hos patienter i behandling med Benlysta (herunder en, der fik 1 mg/kg Benlysta).

I et post-marketing SLE studie blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 1,0 % (20/2002) af patienterne, der fik Benlysta og hos 0,3 % (6/2001) af patienterne, der fik placebo. Alvorlig depression blev rapporteret hos 0,3 % (7/2002) af patienterne, der fik Benlysta og hos < 0,1 % (1/2001) af patienterne, der fik placebo. Den samlede forekomst af alvorlige selvmordstanker eller -adfærd eller selvskade uden suicidal hensigt var 0,7 % (15/2002) hos patienter, der fik Benlysta og 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Ingen selvmord blev rapporteret i nogen af grupperne.

De intravenøse SLE studier ovenfor ekskluderede ikke patienter med tidligere psyriske lidelser.

I det subkutane, SLE kliniske studie, der ekskluderede patienter med tidligere psyriske lidelser, blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 0,2 % (1/556) af patienterne, der fik Benlysta og hos ingen patienter, der fik placebo. Der var ingen alvorlige depressionsrelaterede bivirkninger eller selvmord rapporteret i nogen af grupperne.

*Leukopeni:* Incidensen af leukopeni, der blev rapporteret hos patienter med SLE som en bivirkning, var 3 % i gruppen, der fik Benlysta og 2 % i gruppen, der fik placebo.

*Reaktioner på injektionsstedet:* I det subkutane SLE studie var hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet henholdsvis 6,1 % (34/556) hos de patienter, der fik Benlysta, og 2,5 % (7/280) hos de patienter, der fik placebo. Disse reaktioner på injektionsstedet var milde til moderate i sværhedsgrad. Størstedelen krævede ikke seponering af lægemidlet.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering af Benlysta. Bivirkninger rapporteret i forbindelse med tilfælde af overdosering har været konsistente med de forventede bivirkninger ved belimumab.

Ved administration af to doser på op til 20 mg/kg til mennesker administreret som intravenøs infusion med 21 dages mellemrum steg incidensen eller sværhedsgraden af bivirkninger ikke sammenlignet med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg.

Patienter skal i tilfælde af overdosering overvåges nøje, og en passende understøttende behandling skal iværksættes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG04

#### Virkningsmekanisme

Belimumab er et humant monoklonalt IgG1 $\lambda$ -antistof, der er specifikt for det opløselige humane B-lymfocytstimulatorprotein (BLyS-protein, også kaldet BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokerer bindingen af opløseligt BLyS-protein, der er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dets receptorer på B-celler. Belimumab binder ikke direkte til B-celler, men ved at binde sig til BLyS-proteinerne hæmmer belimumab overlevelsen af B-celler, herunder autoreaktive B-celler, og reducerer differentieringen af B-celler til immunglobulinproducerende plasmaceller.

Niveauet af BLyS-protein er forhøjet hos patienter med SLE og andre autoimmune sygdomme. Der er en sammenhæng mellem plasmaniveauet af BLyS-protein og sygdomsaktiviteten af SLE. Det relative bidrag af BLyS-proteinniveauet til patofysiologien ved SLE er ikke fuldstændigt kortlagt.

#### Farmakodynamisk virkning

Median niveauet af IgG ved uge 52 blev reduceret med 11 % hos patienter med SLE, der fik Benlysta sammenlignet med en stigning på 0,7 % hos patienter, som fik placebo.

Hos patienter med anti-dsDNA-antistoffer ved baseline var median niveauet af anti-dsDNA-antistoffer ved uge 52 reduceret med 56 % hos de patienter, der fik Benlysta sammenlignet med 41 % hos de patienter, der fik placebo. Ved uge 52, hos patienter med anti-dsDNA-antistoffer ved baseline, havde 18 % af de patienter, som blev behandlet med Benlysta, konverteret til anti-dsDNA-negative sammenlignet med 15 % af de patienter, som fik placebo.

Hos patienter med SLE med lave komplementniveauer blev der observeret en normalisering af C3- og C4-komplementniveauer ved uge 52 hos henholdsvis 42 % og 53 % af de patienter, der fik Benlysta og hos henholdsvis 21 % og 20 % af de patienter, der fik placebo.

Ved uge 52, reducerede Benlysta signifikant cirkulerende overordnede, transitionelle, naive og SLE B-celler samt plasmaceller. Allerede i uge 8 blev der set et fald i naive og transitionelle B-celler samt i SLE B-celle-subgrupper. *Memory* celler øgedes i begyndelsen men faldt i uge 52 langsomt mod baseline.

B-celle- og IgG-responset for længerevarende behandling med intravenøst Benlysta blev vurderet i et ukontrolleret SLE opfølgingsstudie. Efter 7 og et halvt års behandling (inklusive det oprindelige studie på 72 uger) blev et betydeligt og vedvarende fald i forskellige B-celle-subgrupper set, hvilket medførte 87 % median reduktion i naive B-celler, 67 % i *memory* B-celler, 99 % i aktiverede B-celler og 92 % i plasmaceller efter mere end 7 års behandling. Efter omkring 7 år blev der observeret en median reduktion i IgG-niveau på 28 % og 1,6 % af patienterne oplevede et fald i IgG-niveau til under 400 mg/dl. I studiets forløb forblev den rapporterede incidens af bivirkninger generelt stabil eller reduceret.

Hos patienter med aktiv lupusnephritis var der efter behandling med Benlysta (10 mg/kg intravenøst) eller placebo en stigning i serum-IgG-niveauer, der var forbundet med faldende proteinuri. I forhold til placebo blev der observeret mindre stigninger i IgG-niveauer i serum i Benlysta-gruppen som forventet med den kendte mekanisme for belimumab. I uge 104 var den mediane procentvise stigning fra baseline i IgG 17 % for Benlysta og 37 % for placebo. Reduktioner i autoantistoffer, stigninger i komplementniveau og reduktioner i cirkulerende totale B-celler og B-celle-undergrupper var i overensstemmelse med SLE-studierne.

## Immunogenicitet

Serumprøver fra flere end 550 patienter med SLE blev testet i subkutanstudiet, og ingen anti-belimumab antistoffer blev fundet under eller efter behandling med belimumab 200 mg subkutant. I lupus nefritisstudiet, hvor 224 patienter fik Benlysta 10 mg/kg intravenøst, blev der ikke påvist anti-belimumab-antistoffer.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### SLE

#### *Subkutan injektion*

Benlystas virkning ved subkutan administration blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 52-ugers fase III studie (HGS1006-C1115; BEL112341) hos 836 voksne patienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til klassifikationskriterierne fra American College of Rheumatology. De egnede patienter havde aktiv SLE-sygdom, defineret ved en SELENA-SLEDAI-score på  $\geq 8$  og positive resultater for antinukleært-antistof (ANA eller anti-dsDNA) (ANA-titer  $\geq 1:80$  og/eller positiv anti-dsDNA [ $\geq 30$  enheder/ml]) ved screeningen. Patienterne var på et stabilt SLE-behandlingsregime (standardbehandling), der bestod af (alene eller i kombination): kortikosteroider, malariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiva. Patienter med svær aktiv lupus nefritis og patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet (CNS) blev ekskluderet.

Dette studie blev udført i Nordamerika, Sydamerika, Europa og Asien. Patienternes medianalder var 37 år (interval: 18 til 77 år) og størstedelen (94 %) var kvinder. Standardbehandlingen omfattede kortikosteroider (86 %;  $> 7,5$  mg/dag prednison svarende til 60 %, immunsuppressiva (46 %) og malariamidler (69 %). Patienterne blev randomiseret i en 2:1-ratio til at modtage belimumab 200 mg eller placebo subkutant en gang om ugen.

Ved baseline havde 62,2 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (en SELENA-SLEDAI-score på  $\geq 10$ ), 88 % af patienterne havde mukokutan, 78 % muskuloskeletal, 8 % hæmatologisk, 12 % renal og 9 % vaskulær organ-involvering.

Det primære effekt-endepunkt var et sammensat endepunkt (SLE Responder Index [SRI]), hvor definitionen på et respons var, at patienten opfyldte hvert af følgende kriterier ved 52 uger sammenlignet med baseline:

- en reduktion af SELENA-SLEDAI-scoren på  $\geq 4$  point og
- ingen ny *British Isles Lupus Assessment* Group (BILAG A)-organdomænescore eller 2 nye BILAG B-organdomænescore og
- ingen forværring (en stigning på  $< 0,30$  point) af *Physician's Global Assessment* scoren (PGA).

SLE Responder Index giver et mål for reduktionen af SLE-sygdomsaktivitet, når der ikke er forværringer i noget organsystem eller af patientens overordnede tilstand.

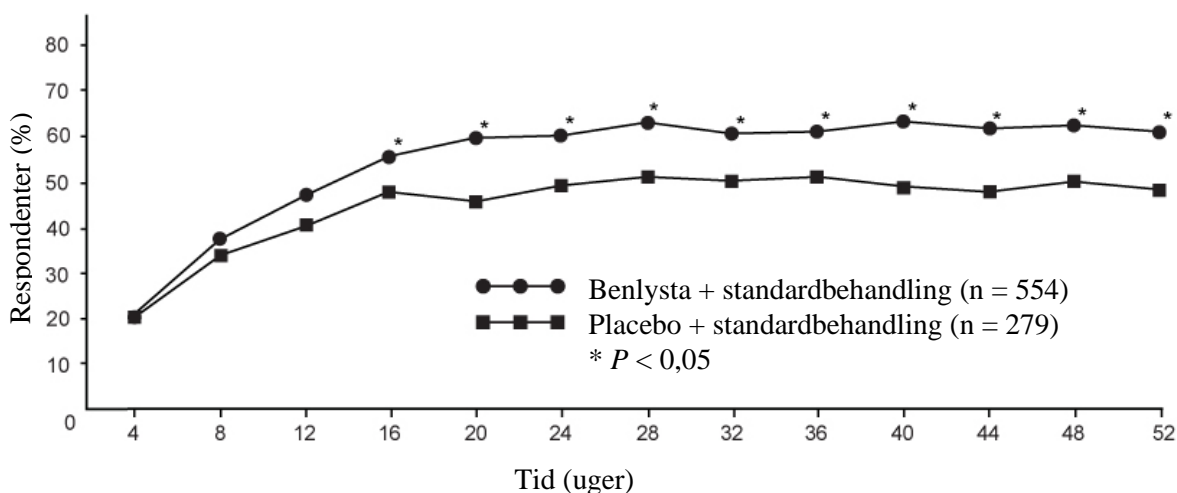
**Tabel 1. Responsrate ved 52 uger**

Respons <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup> (n = 279)	Benlysta <sup>2</sup> 200 mg ugentligt (n = 554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo		12,98 %
Odds ratio (95 % CI) sammenlignet med placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Komponenter af SLE responder index		
Procentdel af patienter med en reduktion i SELENA SLEDAI-scoren på $\geq 4$	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Procentdel af patienter uden forværring efter BILAG-indeks	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Procentdel af patienter uden forværring efter PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

<sup>1</sup> Analyser ekskluderede enhver forsøgsperson med manglende baseline-vurdering for nogen af komponenterne (1 for placebo; 2 for Benlysta).

<sup>2</sup> Alle patienterne fik standardbehandling.

Forskellene mellem behandlingsgrupperne var tydelige ved uge 16 og forblev sådan til og med uge 52 (se Figur 1).

**Figur 1: Fordelingen af SRI respondenter målt på besøg**

SLE-flares blev defineret efter det modificerede SELENA-SLEDAI SLE Flare-indeks. Risikoen for første flare blev reduceret med 22 % i løbet af de 52 ugers observation hos gruppen, der fik Benlysta sammenlignet med gruppen, der fik placebo (hazard ratio = 0,78, p = 0,0061). Mediantiden til første flare, hos patienter der havde flare, var længere hos patienterne, der fik Benlysta i forhold til placebo (190 dage i forhold til 141 dage). Svære flares blev observeret hos 10,6 % af patienterne i gruppen, der fik Benlysta sammenlignet med 18,2 % af de patienter, der fik placebo i løbet af de 52 ugers observation (observeret forskel i behandling

= -7,6 %). Risikoen for svære flare blev reduceret med 49 % i løbet af de 52 ugers observation hos gruppen, der fik Benlysta sammenlignet med gruppen, der fik placebo (hazard ratio = 0,51;  $p = 0,0004$ ). Mediantiden til første svære flare, hos patienter der havde svære flare, var længere hos patienterne, der fik Benlysta, i forhold til placebo (171 dage i forhold til 118 dage).

Procentdelen af de patienter, der ved baseline fik en prednison-dosis på mere en 7,5 mg/dag (eller tilsvarende) og som fik reduceret den gennemsnitlige kortikosteroid-dosis med mindst 25 % fra baseline til en dosis svarende til en prednison-dosis på  $\leq 7,5$  mg/dag i løbet af uge 40 til og med uge 52, var 18,2 % i gruppen, der fik Benlysta, og 11,9 % i gruppen, der fik placebo ( $p = 0,0732$ ).

Behandling med Benlysta mindskede trætheden sammenlignet med placebo målt ud fra FACIT-fatigue-skalaen. Den justerede gennemsnitlige ændring i scoren ved 52 uger i forhold til baseline var signifikant større ved administration af Benlysta sammenlignet med placebo (4,4 i forhold til 2,7;  $p = 0,0130$ ).

En sub-gruppeanalyse af det primære endepunkt viste, at den største fordel blev observeret hos patienter med en højere sygdomsaktivitet ved baseline, herunder patienter med SELENA-SLEDAI-score  $\geq 10$  eller patienter med behov for steroider for at kontrollere deres sygdom eller patienter med lave komplementniveauer.

I tillæg viste en tidligere identificeret gruppe patienter med serologisk aktivitet, f.eks. patienterne med et lavt komplementniveau og positiv anti-dsDNA ved baseline, også relativt højere respons (se tabel 2 for resultater fra dette eksempel af patienter med en højere sygdomsaktivitet).

**Tabel 2. Patienter med lavt komplementniveau og positiv anti-dsDNA ved baseline**

Subgruppe	Anti-dsDNA-positive OG lav komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg ugentlig
SRI-responsrate ved 52 uger <sup>1</sup> (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		17,41
Svære flares i løbet af 52 uger	(n = 108)	(n = 248)
Patienter, der oplevede et svært flare (%)	31,5	14,1
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		17,4
Tiden til svære flares (hazard ratio [95 % CI])		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Reduktion af prednison dosis med $\geq 25$ % i forhold til baseline til $\leq 7,5$ mg/dag i løbet af uge 24 til og med uge 52 <sup>2</sup> (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		9,3
Forbedring i FACIT-fatigue-scoren ved 52 uger i forhold til baseline (gennemsnit)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (gennemsnitlig forskel)		2,1

<sup>1</sup> Analyser af SRI-responsrate ved 52 uger ekskluderede enhver forsøgsperson med manglende baseline-vurdering for nogen af komponenterne (2 for Benlysta).

<sup>2</sup> Blandt de patienter, der fik en prednison dosis på  $> 7,5$  mg/dag ved baseline.

Virkningen og sikkerheden af Benlysta i kombination med en enkelt cyklus af rituximab er blevet undersøgt i et fase III, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret 104-ugers studie med 292 patienter (BLISS-BELIEVE). Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner med en tilstand af sygdomskontrol defineret som SLEDAI-2K-score  $\leq 2$ , opnået uden immunsuppressiva og med kortikosteroider ved en prednisonækvivalent dosis på  $\leq 5$  mg/dag i uge 52. Dette blev opnået i 19,4. % (n = 28/144) af patienterne behandlet med Benlysta i kombination med rituximab og hos 16,7 % (n = 12/72) af patienterne behandlet med Benlysta i kombination med placebo (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). En højere frekvens af bivirkninger (91,7 % sammenlignet med 87,5 %), alvorlige bivirkninger (22,2 % sammenlignet med 13,9 %) og alvorlige infektioner (9,0 % sammenlignet med 2,8 %) blev observeret hos patienter behandlet med Benlysta i kombination med rituximab sammenlignet med Benlysta i kombination med placebo.

## Lupus nefritis

### *Subkutan injektion*

Virkningen og sikkerheden af Benlysta 200 mg administreret subkutant til patienter med aktiv lupus nefritis er baseret på data fra administration af Benlysta 10 mg/kg intravenøst og farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

I det subkutane SLE-studie, der er beskrevet ovenfor, blev patienter, der havde svær aktiv lupus nefritis ekskluderet; dog havde 12 % af patienterne involvering af nyreorgan-domæne ved baseline (baseret på SELENA SLEDAI-vurdering). Det følgende studie med aktiv lupus nefritis er blevet udført.

### *Intravenøs infusion*

Virkningen og sikkerheden af Benlysta 10 mg/kg administreret intravenøst over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28 og derefter hver 28. dag blev evalueret i et randomiseret 104-ugers (1:1), dobbeltblindt, placebokontrolleret, fase III-studie (BEL114054) hos 448 patienter med aktiv lupus nefritis. Patienterne havde en klinisk diagnose med SLE i henhold til ACR-klassificeringskriterier, lupus nefritis klasse III, IV og/eller V vist ved biopsi og havde ved screening aktiv nyresygdom, der krævede standardbehandling. Standardbehandling omfattede kortikosteroider, 0 til 3 intravenøse administrationer af methylprednisolon (500 til 1000 mg pr. administration), efterfulgt af oral prednison 0,5 til 1 mg/kg/dag med en samlet daglig dosis  $\leq 60$  mg/dag og nedtrappet til  $\leq 10$  mg/dag ved uge 24 med:

- mycophenolatmofetil 1 til 3 g/dag oralt eller mycophenolatnatrium 720 til 2160 mg/dag oralt til induktion og vedligeholdelse, eller
- cyclophosphamid 500 mg intravenøst hver anden uge for 6 infusioner til induktion efterfulgt af azathioprin oralt i en måldosis på 2 mg/kg/dag til vedligeholdelse.

Dette studie blev udført i Asien, Nordamerika, Sydamerika og Europa. Patientens medianalder var 31 år (interval: 18 til 77 år); størstedelen (88 %) var kvinder.

Det primære effektendepunkt var primær effekt mht. renal respons (PERR) i uge 104 defineret som et respons i uge 100 bekræftet ved en gentagen måling i uge 104 af følgende parametre: urinprotein: kreatinin-ratio (uPCR)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) og estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller intet fald i eGFR på  $> 20\%$  fra præ-flare værdien.

De vigtigste sekundære endepunkter omfattede:

- Komplet renal respons (CRR) defineret som et respons i uge 100 bekræftet ved en gentagelsesmåling i uge 104 af følgende parametre: uPCR  $< 500$  mg/g (56,8 mg/mmol) og eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller intet fald i eGFR på  $> 10\%$  fra præ-flare værdien.
- PERR i uge 52.
- Tid til nyrerelateret hændelse eller død (nyrerelateret hændelse defineret som første hændelse af nyresygdom i slutstadiet, fordobling af serumkreatinin, nyreforværring [defineret som øget proteinuri og/eller nedsat nyrefunktion] eller modtagelse af nyresygdomsrelateret ”forbudt” behandling).

For PERR- og CRR-endepunkter skulle steroidbehandling reduceres til  $\leq 10$  mg/dag fra uge 24 for at blive betragtet som en responder. For disse endepunkter blev patienter, der seponerede behandlingen tidligt, modtog protokolforbudt lægemiddel eller trak sig tidligt tilbage fra studiet, betragtet som non-respondere.

Andelen af patienter, der opnåede PERR i uge 104, var signifikant højere hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med placebo. De vigtigste sekundære endepunkter viste også signifikant forbedring med Benlysta sammenlignet med placebo (tabel 3).



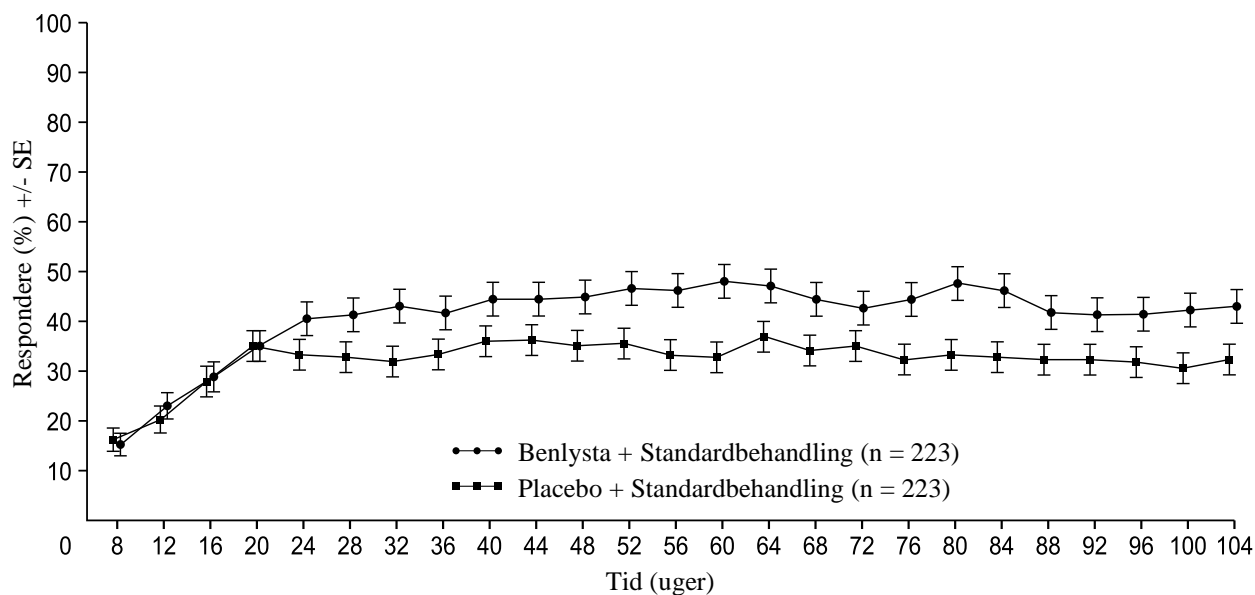
**Tabel 3. Effekteresultater hos voksne patienter med lupus nefritis**

Effektendepunkt	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Observeret forskelle vs. placebo	Odds/hazard ratio vs. placebo (95 % CI)	P- værdi
<b>PERR ved uge 104<sup>1</sup></b> Respondere	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Komponenter af PERR					
Urin protein:kreatinin ratio ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> eller intet fald i eGFR fra præ-flare-værdi på > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ikke behandlingssvigt <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>CRR ved uge 104<sup>1</sup></b> Respondere	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Komponenter af CRR					
Urin protein:kreatinin ratio <500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> eller intet fald i eGFR fra præ-flare-værdi >10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ikke behandlingssvigt <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>PERR ved uge 52<sup>1</sup></b> Respondere	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
<b>Tid til nyre-relateret hændelse eller død<sup>1</sup></b> Procent af patienter med hændelse <sup>2</sup>	28,3 %	15,7 %	-		
Tid til hændelse [hazard ratio (95 % CI)]			-	HR 0.51 (0,34; 0,77)	0,0014
<sup>1</sup> PERR i uge 104 var den primære effektanalyse; CRR i uge 104, PERR i uge 52 og tid til nyrerelateret hændelse eller død var inkluderet i det forud specificerede testhierarki. <sup>2</sup> Når man udelukkede dødsfald fra analysen (1 for Benlysta; 2 for placebo), var procentdelen af patienter med en nyrerelateret hændelse 15,2 % for Benlysta sammenlignet med 27,4 % for placebo (HR = 0,51; 95 % CI: 0,34, 0,78). <sup>3</sup> Behandlingssvigt: Patienter, der tog protokolforbudt lægemiddel.					

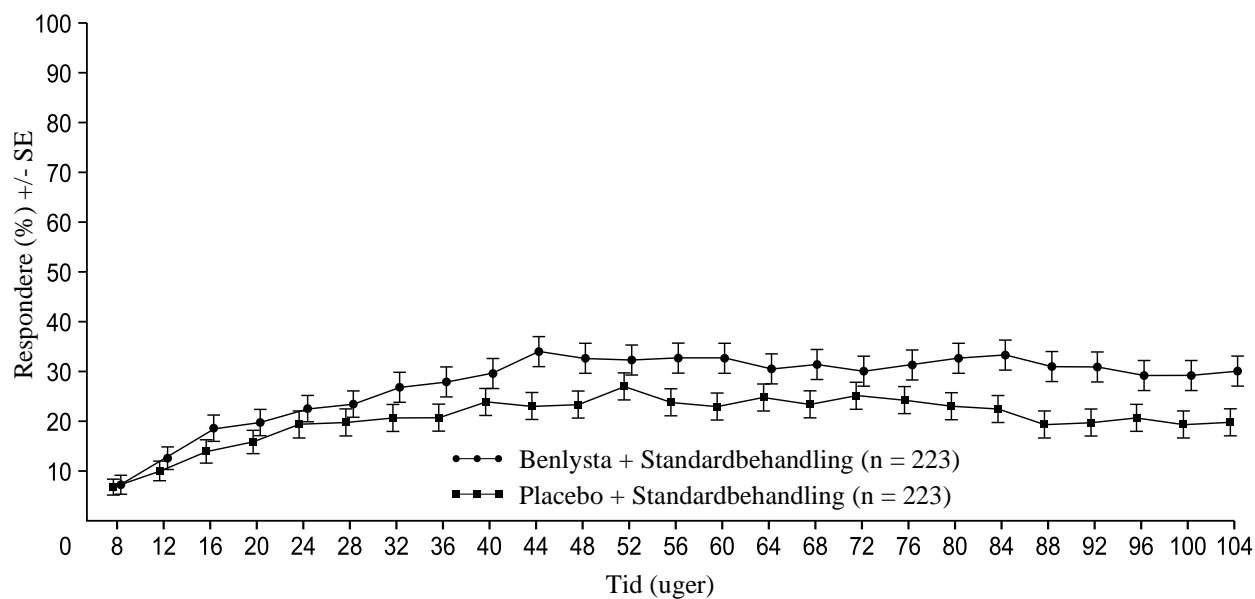
En numerisk større procentdel af patienter, der fik Benlysta, opnåede PERR begyndende i uge 24 sammenlignet med placebo, og denne behandlingsforskel blev opretholdt til uge 104. Fra uge 12 opnåede en numerisk større procentdel af patienter, der fik Benlysta, CRR sammenlignet med placebo og den forskel blev opretholdt til uge 104 (figur 2).

**Figur 2. Respons rater hos voksne med lupus nefritis ved besøg**

Primær Effekt Nyrerespons (*Primary Efficacy Renal Response* PERR)

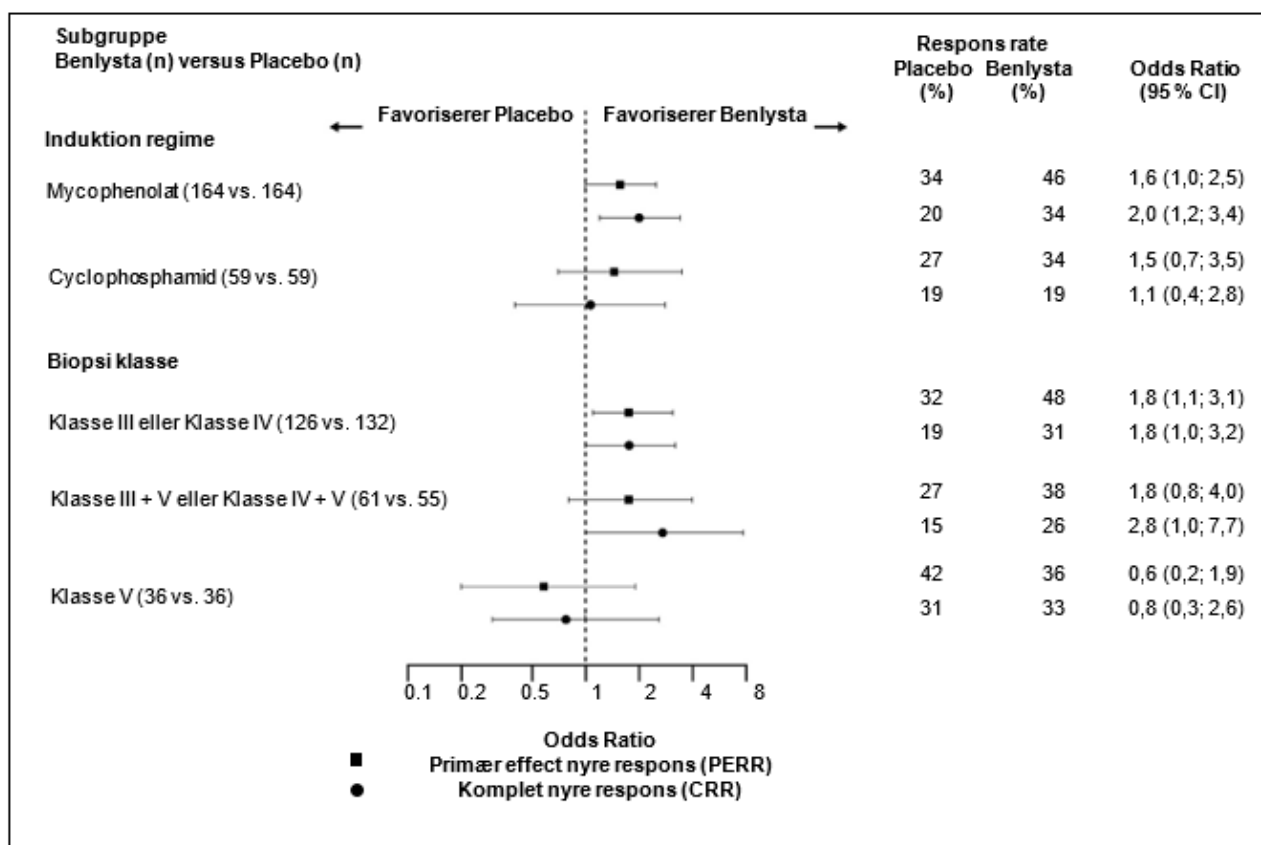


Komplet Nyrerespons (*Complete Renal Response* CRR)



I beskrivende sub-gruppeanalyser blev nøgleeffektendepunkter (PERR og CRR) undersøgt efter induktionsregime (mycophenolat eller cyclophosphamid) og biopsiklasse (klasse III eller IV, klasse III + V eller klasse IV + V eller klasse V) (figur 3) .

**Figur 3. Odds ratio for PERR og CRR ved uge 104 på tværs af subgrupper**



### Alder og etnisk baggrund

Der var ingen observerede forskelle i virkning eller sikkerhed hos SLE patienter  $\geq 65$  år, som fik Benlysta intravenøst eller subkutant sammenlignet med den samlede population i placebokontrollerede studier; dog er antallet af patienter i alderen  $\geq 65$  år (62 patienter for virkning og 219 for sikkerhed) ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer forskelligt fra yngre patienter.

I de placebokontrollerede studier med subkutant administreret Benlysta var der inkluderet for få sorte patienter til at drage meningsfulde konklusioner vedrørende den etniske baggrunds effekt på de kliniske udfald.

Sikkerheden og virkningen af intravenøst administreret Benlysta er blevet undersøgt i sorte patienter. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i produktresuméet for Benlysta 120 mg og 400 mg pulver til koncentrat til infusion, opløsning.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Benlysta administreret subkutant i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved SLE (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De subkutane farmakokinetiske parametre, der er anført nedenfor, er baseret på estimer af populationsparametre fra de 661 patienter bestående af 554 SLE-patienter og 107 raske personer, der fik Benlysta subkutant.

## Absorption

Benlysta i fyldt pen eller fyldt injektionssprøjte administreres som en subkutan injektion.

Biotilgængeligheden var cirka 74 % efter subkutan administration af belimumab. *Steady-state*-eksponeringen blev opnået efter cirka 11 ugers subkutan administration. Den maksimale serumkoncentration ( $C_{max}$ ) af belimumab ved *steady-state* var 108 µg/ml.

## Fordeling

Belimumab blev fordelt i væv med et *steady-state* fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) på ca. 5 liter.

## Biotransformation

Belimumab er et protein, der forventes at blive metaboliseret ved nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer af proteolytiske enzymer forekommende vidt udbredt i organismen. Klassiske biotransformationsstudier er ikke udført.

## Elimination

Belimumab havde en terminal halveringstid på 18,3 dage efter subkutan injektion. Den systemiske clearance var 204 ml/dag.

## Lupus nefritis studie

En populationsfarmakokinetisk analyse blev udført hos 224 voksne patienter med lupus nefritis, som fik Benlysta 10 mg/kg intravenøst (dag 0, 14, 28 og derefter hver 28. dag i op til 104 uger). Hos patienter med lupus nefritis var belimumab-clearance grundet nyresygdomsaktivitet oprindeligt højere end observeret i SLE-studier; efter 24 ugers behandling og igennem resten af studiet svarede belimumab-clearance og eksponering imidlertid til observeringen hos voksne patienter med SLE, som fik belimumab 10 mg/kg intravenøst.

Baseret på populationsfarmakokinetisk modellering og simulering forudsiges de gennemsnitlige *steady-state*-koncentrationer ved subkutan administration af belimumab 200 mg en gang ugentligt hos voksne med lupus nephritis til at være de samme, som observeret hos voksne med lupus nephritis, der fik belimumab 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge.

## Særlige patientpopulationer

*Pædiatrisk population:* Der foreligger ingen farmakokinetiske data om subkutan administration af Benlysta til pædiatriske patienter.

*Ældre:* Behandling med Benlysta er blevet undersøgt hos et begrænset antal ældre patienter. Alderen påvirkede ikke eksponeringen for belimumab i den subkutane farmakokinetiske populationsanalyse. På grund af det lave antal forsøgspersoner på  $\geq 65$  kan alderens effekt ikke endegyldigt udelukkes.

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat nyrefunktion på belimumabs farmakokinetik. Under den kliniske udvikling blev Benlysta undersøgt hos et begrænset antal SLE-patienter med mildt (kreatininclearance ( $CrCl$ )  $\geq 60$  og  $< 90$  ml/min), moderat ( $CrCl \geq 30$  og  $< 60$  ml/min) eller svært ( $CrCl \geq 15$  og  $< 30$  ml/min) nedsat nyrefunktion: 121 patienter med mildt nedsat nyrefunktion og 30 patienter med moderat nedsat nyrefunktion fik Benlysta subkutant; 770 patienter med mildt nedsat nyrefunktion, 261 patienter med moderat nedsat nyrefunktion og 14 patienter med svært nedsat nyrefunktion fik Benlysta intravenøst.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant reduktion i systemisk clearance som resultat af nedsat nyrefunktion. Det anbefales derfor ikke at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion:* Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat leverfunktion på belimumabs farmakokinetik. IgG1-molekyler som belimumab kataboliseres af udbredte proteolytiske enzymer, som ikke kun findes i levervæv, og det er usandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på elimineringen af belimumab.

#### Legemsvægt/Body Mass Index (BMI)

Indvirkningen af legemsvægt og BMI på belimumab efter subkutan eksponering blev ikke anset for at give klinisk mening. Der var ingen signifikant effekt af virkning og sikkerhed baseret på vægt. Det anbefales derfor ikke at justere dosis.

#### Overgang fra intravenøs til subkutan administration

##### *SLE*

Patienter med SLE, der med en overgangsperiode på 1 til 4 uger gik fra 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge til 200 mg subkutan ugentligt, havde en prædosis belimumab-serumkoncentration ved deres første subkutane dosis, som lå tæt på deres endelige subkutane dalkoncentration ved *steady-state* (se pkt. 4.2).

Baseret på simulerede populations-PK-parametre var den gennemsnitlige belimumab *steady-state*-koncentration for 200 mg subkutan hver uge sammenlignelig med 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge.

##### *Lupus nefritis*

En til 2 uger efter afslutning af de første 2 intravenøse doser, forventes patienter med lupus nefritis, der skifter fra 10 mg/kg intravenøst til 200 mg subkutan ugentligt, at have gennemsnitlige belimumab-serumkoncentrationer svarende til patienter doseret med 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge baseret på populations-PK-simuleringer (se pkt. 4.2).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet.

Intravenøs og subkutan administration hos aber resulterede i den forventede reduktion i antallet af B-celler i perifert og lymfoidt væv uden relaterede toksikologiske fund.

Der er udført reproduktionsstudier hos drægtige cynomolgusaber, som fik en belimumab-dosis på 150 mg/kg som intravenøs infusion (ca. 9 gange den forventede maksimale kliniske eksponering hos mennesker) hver 2. uge i op til 21 uger. Behandlingen med belimumab var ikke forbundet med direkte eller indirekte skadelige effekter, hvad angik maternal toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet.

Behandlingsrelaterede fund var begrænset til den forventede reversible reduktion af antallet af B-celler hos både moderdyrene og de nyfødte unger samt en reversible reduktion af IgM-niveauet hos nyfødte abeunger. Antallet af B-celler blev normaliseret efter seponering af behandlingen med belimumab ca. 1 år post partum hos voksne aber og efter 3 måneder hos nyfødte abeunger. IgM-niveauet hos nyfødte, der blev eksponeret for belimumab *in utero*, blev normaliseret i 6 måneders-alderen.

Påvirkningen af fertiliteten hos han- og hunaber blev vurderet i et studie af 6 måneders varighed, hvor toksiciteten af gentagne doser af belimumab i doser op til og med 50 mg/kg blev undersøgt. Der blev ikke set nogen behandlingsrelaterede forandringer i reproduktionsorganerne hos seksuelt modne han- og hundyr. En uformel vurdering af hunnernes menstruationscyklus viste ingen belimumab-relaterede ændringer.

Da belimumab er et monoklonalt antistof, er genotoksiciteten ikke undersøgt. Der er ikke udført studier af carcinogent potentiale eller fertilitet (hankøn eller hunkøn).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Argininhydrochlorid  
Histidin  
Histidinmonohydrochlorid  
Polysorbat 80  
Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ingen kendte.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

En enkelt Benlysta fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i op til 12 timer. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for de 12 timer.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Fyldt pen

1 ml opløsning i en type 1-glas injektionssprøjte med fast kanyle (rustfrit stål) i en fyldt pen.

Tilgængelig i pakningsstørrelser a 1 eller 4 fyldte penne og multipakning indeholdende 12 enkeltdosis fyldte penne (3 pakninger a 4 fyldte penne).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### Fyldt injektionssprøjte

1 ml opløsning i en type 1-glas injektionssprøjte med fast kanyle (rustfrit stål) i en fyldt injektionssprøjte.

Tilgængelig i pakningsstørrelser a 1 fyldt injektionssprøjte og pakningstørrelser a 4 injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Udførlige instruktioner for subkutan administration af Benlysta i fyldt pen eller fyldt injektionssprøjte medfølger som en del af indlægssedlen (se trinvis vejledning).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/003 1 fyldt pen  
EU/1/11/700/004 4 fyldte penne  
EU/1/11/700/005 12 (3x4) fyldte penne (multipakning)  
EU/1/11/700/006 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/11/700/007 4 fyldte injektionssprøjter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. juli 2011  
Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 120 mg belimumab. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 80 mg belimumab pr. ml.

### Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 400 mg belimumab. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 80 mg belimumab pr. ml.

Belimumab er et humant monoklonalt IgG1 $\lambda$ -antistof produceret i mammale cellerlinjer (NS0) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Hvidt til råhvidt pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Benlysta er indiceret som tillægsbehandling til patienter på 5 år og derover med aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med en høj grad af sygdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lavt komplementniveau), hvor standardbehandling er utilstrækkelig (se pkt. 5.1).

Benlysta er indiceret i kombination med immunsuppressiv baggrundsbehandling til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (se pkt. 4.2 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Benlysta skal initieres og overvåges af en kvalificeret læge med erfaring i diagnosticering og behandling af SLE. Infusion af Benlysta skal administreres af kvalificeret sundhedspersonale, der er uddannet i at give infusionsbehandling.

Administration af Benlysta kan medføre alvorlige eller letale overfølsomhedsreaktioner og infusionsrelaterede reaktioner. Det har været indrapporteret, at patienter har udviklet symptomer på akut overfølsomhed flere timer efter infusionen. Der er også set tilbagefald af klinisk relevante reaktioner efter, at der initialt er givet relevant behandling for symptomerne (se pkt. 4.4 og 4.8). Derfor skal Benlysta



administreres et sted, hvor ressourcer til behandling af sådanne reaktioner altid er til rådighed. Patienter skal forblive under længerevarende klinisk observation (flere timer), som minimum efter de første to infusioner, idet der tages højde for risikoen for en forsinket indtrædende reaktion.

Patienter behandlet med Benlysta skal gøres opmærksomme på den potentielle risiko for alvorlig eller livstruende overfølsomhed og om risikoen for forsinket indtræden eller tilbagefald af symptomer. Indlægssedlen skal udleveres til patienten hver gang, Benlysta administreres (se pkt. 4.4).

### Dosering

Præmedicin kan administreres inden infusion af Benlysta, herunder antihistamin med eller uden et antipyretikum (se pkt. 4.4).

For patienter med SLE eller aktiv lupus nefritis, er det anbefalede doseringsregime er 10 mg/kg Benlysta på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 4. uge. Patientens tilstand skal vurderes kontinuerligt.

For patienter med SLE, bør seponering af behandlingen med Benlysta bør overvejes, hvis der ikke ses en forbedring af sygdomskontrollen efter 6 måneders behandling.

For patienter med aktiv lupus nefritis, bør Benlysta anvendes i kombination med kortikosteroider og mycophenolat eller cyclophosphamid for induktion eller mycophenolat eller azathioprin for vedligeholdelse.

### Overgang fra intravenøs til subkutan administration

#### *SLE*

Hvis en patient med SLE overgår fra intravenøst administreret Benlysta til subkutan administration, skal den første subkutane injektion administreres 1 til 4 uger efter den sidste intravenøse dosis (se pkt. 5.2).

#### *Lupus nefritis*

Hvis en patient med lupus nefritis overgår fra Benlysta intravenøs administration til subkutan administration, skal den første dosis på 200 mg subkutan injektion administreres 1 til 2 uger efter den sidste intravenøse dosis. Denne overgang skal ske når som helst efter, at patienten har afsluttet de første 2 intravenøse doser (se pkt. 5.2).

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der er begrænsede data vedrørende patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.1). Benlysta bør anvendes med forsigtighed hos ældre. Dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Behandling med belimumab er blevet undersøgt hos et begrænset antal SLE-patienter med nedsat nyrefunktion.

Ud fra de tilgængelige oplysninger er dosisjustering ikke påkrævet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Det anbefales dog at udvise forsigtighed ved administration til patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af manglende data (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført specifikke studier med Benlysta hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er sandsynligvis ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

##### *SLE*

Det anbefalede dosisregime til børn på 5 år og derover er 10 mg/kg Benlysta på Dag 0, 14 og 28 og i 4-ugers intervaller herefter.

Benlysta's sikkerhed og virkning hos børn under 5 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Lupus nefritis*

Benlysta's sikkerhed og virkning hos børn eller unge under 18 år med svær aktiv lupus nefritis er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Benlysta administreres intravenøst ved infusion og skal rekonstitueres og fortyndes inden administrationen. For instruktioner om rekonstitution, fortynding og opbevaring af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

Benlysta skal gives som en infusion over en periode på 1 time.

Benlysta må ikke administreres som intravenøs bolus.

Infusionshastigheden kan sænkes eller infusionen afbrydes, hvis patienten udvikler en infusionsrelateret reaktion. Infusionen skal stoppes omgående, hvis patienten oplever en potentielt livstruende bivirkning (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Behandling med Benlysta er ikke blevet undersøgt hos voksne og pædiatriske patientgrupper med følgende tilstande og anbefales derfor ikke hos disse:

- svær aktiv lupus i centralnervesystemet (se pkt. 5.1)
- hiv
- tidligere eller aktuel hepatitis B eller C
- hypogammaglobulinæmi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)
- tidligere større organtransplantation eller transplantation af hæmatopoietiske stamceller/knoglemarv eller nyretransplantation.

#### Samtidig brug af B-celle targeteret behandling

Tilgængelig data understøtter ikke samtidig administration af rituximab med Benlysta hos patienter med SLE (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed, hvis Benlysta administreres sammen med andre B-celle targeterede behandlinger.

#### Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Administration af Benlysta kan medføre overfølsomhedsreaktioner og infusionsrelaterede reaktioner, der kan være alvorlige og letale. I tilfælde af en svær reaktion skal administrationen af Benlysta afbrydes, og der skal iværksættes relevant behandling (se pkt. 4.2). Risikoen for overfølsomhedsreaktioner er størst ved de to første infusioner, men der skal tages hensyn til risikoen ved hver infusion. Patienter med en anamnese med multiple lægemiddelallergier eller signifikant overfølsomhed kan have en øget risiko.

Præmedicin kan administreres inden infusion af Benlysta, herunder antihistamin med eller uden et antipyretikum. Der er ikke tilstrækkelig erfaring til at afgøre, hvorvidt præmedicinering reducerer hyppigheden eller sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner.

I kliniske studier forekom alvorlige infusionsrelaterede reaktioner og alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos ca. 0,9 % af voksne patienter, herunder anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotension, angioødem og dyspnø. Infusionsrelaterede reaktioner forekom hyppigere under de to første infusioner og havde en aftagende tendens ved de efterfølgende infusioner (se pkt. 4.8). Det har været indrapporteret, at patienter har udviklet symptomer på akut overfølsomhed flere timer efter infusionen. Der er også set tilbagefald af klinisk relevante reaktioner efter, at der initialt er givet relevant behandling for symptomerne (se pkt. 4.4 og 4.8). Derfor skal Benlysta administreres et sted, hvor der altid er ressourcer til rådighed til behandling af sådanne reaktioner. Patienter skal forblive under længerevarende klinisk observation (flere timer), som minimum efter de første to infusioner, idet der tages højde for risikoen for en forsinket indtrædende reaktion. Patienterne skal informeres om, at overfølsomhedsreaktioner kan forekomme på dagen eller flere dage efter infusionen, og de skal informeres om potentielle tegn og symptomer og om risikoen for tilbagefald. Patienterne skal instrueres i omgående at søge læge, hvis de oplever nogen af disse symptomer. Indlæggssedlen skal gives til patienten hver gang, Benlysta administreres (se pkt. 4.2).

Forsinkede, ikke-akutte overfølsomhedsreaktioner er også set, herunder symptomer såsom udslæt, kvalme, træthed, myalgi, hovedpine og ansigtsødem.

### Infektioner

Belimumabs virkningsmekanisme kan øge risikoen for udviklingen af infektioner hos voksne og børn med lupus, herunder opportunistiske infektioner. Yngre børn kan have forøget risiko. I kontrollerede kliniske studier var forekomsten af alvorlige infektioner ens på tværs af Benlysta- og placebogrupe, dog forekom letale infektioner (f.eks. pneumoni og sepsis) mere hyppigt hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Pneumokok vaccination bør overvejes før behandling med Benlysta initieres. Benlysta bør ikke initieres hos patienter med aktive alvorlige infektioner (herunder alvorlige kroniske infektioner). Læger bør udvise forsigtighed og omhyggeligt vurdere, om fordelene forventes at opveje risikoen, hvis de planlægger at anvende Benlysta til patienter med tidligere tilbagevendende infektioner. Læger skal råde patienter til at kontakte en sundhedsperson hvis de udvikler symptomer på en infektion. Patienter, som udvikler en infektion, mens de er i behandling med Benlysta, skal monitoreres nøje og det skal overvejes nøje at afbryde immunsuppressiv-behandling, inklusive Benlysta indtil infektionen er væk. Risikoen ved at anvende Benlysta hos patienter med aktiv eller latent tuberkulose kendes ikke.

### Depression og suicidalitet

I kontrollerede kliniske intravenøse og subkutane studier blev psykiske bivirkninger (depression, selvmordstanker og -adfærd inklusive selvmord) observeret hyppigere hos patienter, der fik Benlysta (se pkt. 4.8). Før opstart af behandling med Benlysta skal læger vurdere risikoen for depression og selvmord under hensyntagen til patientens anamnese og aktuelle psykiske tilstand. Patienter skal monitoreres under behandlingen. Læger skal råde patienter (og omsorgspersoner, hvis det skønnes relevant) til at kontakte en sundhedsperson omkring nye eller forværrede psykiske symptomer. Hos patienter, der oplever sådanne symptomer, skal det overvejes at stoppe behandlingen.

### Svære kutane bivirkninger

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), der kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Benlysta. Patienter skal informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN og bør nøje monitoreres for hudreaktioner. Hvis mulige tegn eller symptomer på disse bivirkninger opstår, bør behandlingen med Benlysta straks seponeres, og en alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet SJS eller TEN ved behandling med Benlysta, må patienten aldrig genoptage behandling med Benlysta.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret ved behandling af SLE med Benlysta. Læger skal være særligt opmærksomme på symptomer, der indikerer PML, og som patienten kan overse (f.eks. kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer og tegn). Patienter skal monitoreres for hvilke som helst nye eller forværrede symptomer eller tegn. Hvis sådanne symptomer eller tegn opstår, skal henvisning til neurolog og passende diagnostiske foranstaltninger for PML overvejes som klinisk relevant. Hvis PML mistænkes, skal immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, afbrydes, indtil PML er udelukket. Hvis PML påvises, skal immunsuppressiv behandling, inklusive Benlysta, seponeres.

### Immunisering

Levende vacciner bør ikke gives 30 dage før eller samtidigt med administration af Benlysta, da den kliniske sikkerhed ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data om den sekundære overførsel af infektion fra personer, som får levende vacciner, til patienter, som får Benlysta.

På grund af virkningsmekanismen kan belimumab påvirke immuniseringsresponsen. I et lille studie, der evaluerede responsen af en 23-valent pneumokokvaccine, var det samlede immunrespons til de forskellige serotyper ens hos SLE-patienter, som fik Benlysta sammenlignet med de patienter, som modtog standard immunsuppressiv-behandling ved tidspunktet for vaccinationen. Der er ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner om responsen af andre vacciner.

Et begrænset antal data tyder på, at Benlysta ikke signifikant påvirker evnen til at opretholde et beskyttende immunrespons på immuniseringer, som er modtaget før administration af Benlysta. I et substudie opretholdte en lille gruppe patienter, der tidligere var blevet vaccineret mod tetanus, pneumokokker eller influenza, beskyttende titer efter behandling med Benlysta.

### Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Immunmodulerende lægemidler, herunder Benlysta, kan øge risikoen for maligniteter. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at administrere Benlysta til patienter med tidligere maligniteter, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler en malignitet. Patienter med malign neoplasme inden for de sidste 5 år er ikke undersøgt, med undtagelse af patienter med basalcelle- eller planocellulær cancer i huden eller uterin cervixcancer, der er fjernet fuldstændig eller er tilstrækkeligt behandlet.

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført *in vivo* interaktionsstudier. Dannelsen af visse CYP450 enzymer er dog hæmmet af øgede niveauer af visse cytokiner ved kronisk inflammation. Det vides ikke, om belimumab kan være en indirekte modulator af sådanne cytokiner. En risiko for at belimumab indirekte reducerer CYP-aktivitet kan ikke udelukkes. Ved opstart eller seponering af belimumab skal terapeutisk monitorering overvejes hos patienter, der bliver behandlet med CYP-substrater med snævert terapeutisk indeks, hvor dosis justeres individuelt (f.eks. warfarin).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Benlysta og i mindst 4 måneder efter den sidste behandling.

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Benlysta til gravide kvinder. Ud over den forventede farmakologiske effekt, dvs. reduktion i antallet af B-celler, indikerer dyrestudier med aber hverken direkte eller indirekte skadelige effekter hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Benlysta bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for barnet.

### Amning

Det vides ikke, om belimumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Belimumab blev imidlertid fundet i mælken fra hunaber, når det blev administreret i doser på 150 mg/kg hver 2. uge.

Da maternelle antistoffer (IgG) udskilles i mælk, skal det besluttes, om amning eller behandling med Benlysta skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om belimumabs påvirkning af human fertilitet. Påvirkningen af fertiliteten hos dyr af hankøn og hunkøn er ikke blevet formelt vurderet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ud fra belimumabs farmakologi forventes ingen påvirkning af evnen. Der skal tages hensyn til personens kliniske status og Benlystas bivirkningsprofil i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen for voksne

Belimumabs sikkerhed hos patienter med SLE er blevet vurderet i tre placebokontrollerede intravenøse studier og et efterfølgende regionalt placebokontrolleret intravenøst studie før markedsføring, et placebokontrolleret subkutant studie og to placebokontrollerede intravenøse studier post-marketing; sikkerheden hos patienter med aktiv lupus nefritis er blevet evalueret i et placebokontrolleret intravenøst studie.

Data, der er præsenteret i tabellen nedenfor, afspejler eksponeringen hos 674 patienter fra de tre kliniske studier og 470 patienter i det efterfølgende placebokontrollerede studie før markedsføring med SLE administreret Benlysta intravenøst (10 mg/kg over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28 og herefter hver 28. dag i op til 52 uger) og 556 patienter med SLE, som blev eksponeret for Benlysta subkutant (200 mg en gang om ugen i op til 52 uger). De præsenterede sikkerhedsdata omfatter data fra efter uge 52 hos nogle patienter med SLE. Data afspejler yderligere eksponering hos 224 patienter med aktiv lupus nefritis, som fik Benlysta intravenøst (10 mg/kg i op til 104 uger). Data efter markedsføring er også inkluderet.

Størstedelen af patienterne fik også sideløbende ét eller flere af følgende lægemidler til behandling af SLE: kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler, malariamidler eller non-steroid antiinflammatoriske lægemidler.

Der blev rapporteret om bivirkninger hos 84 % af de patienter, der blev behandlet med Benlysta og hos 87 % af de patienter, der fik placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5$  % af patienter med SLE, der blev behandlet med Benlysta plus standardbehandling og som havde en hyppighed, der var  $\geq 1$  % større end placebo) var nasopharyngitis. Andelen af patienter, der stoppede behandlingen som følge af bivirkninger, var 7 % for patienterne, der blev behandlet med Benlysta og 8 % for patienterne i placebogruppen.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $> 5$  % af patienterne med aktiv lupus nefritis behandlet med Benlysta plus standardbehandling) var øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion og herpes zoster. Andelen af patienter, der seponerede behandlingen på grund af bivirkninger, var 12,9 % for Benlysta-behandlede patienter og 12,9 % for placebobehandlede patienter.

*Svære kutane bivirkninger:* Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Benlysta (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Der benyttes følgende hyppigheder:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Ikke kendt	kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. For hver formulering, er den anførte hyppighed den højest observerede.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Infektioner og parasitære sygdomme <sup>1</sup>	Meget almindelig	Bakterielle infektioner, f.eks. bronkitis, urinvejsinfektion
	Almindelig	Viral gastroenteritis, pharyngitis, nasopharyngitis, viral infektion i de øvre luftveje
Blod og lymfesystem	Almindelig	Leukopeni
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhedsreaktioner <sup>2</sup>
	Ikke almindelig	Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Forsinkede, ikke-akutte overfølsomhedsreaktioner
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Depression
	Ikke almindelig	Selvmoedsadfærd, selvmordstanker
Nervesystemet	Almindelig	Migræne

Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, kvalme
Hud og subkutane væv	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet <sup>3</sup> , urticaria, udslæt
	Ikke almindelig	Angioødem
	Ikke kendt	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner <sup>2</sup> , feber

<sup>1</sup> Se 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' og pkt. 4.4 'Infektioner' for yderligere information.

<sup>2</sup> 'Overfølsomhedsreaktioner' dækker over en gruppe af termer, herunder anafylaksi og kan vise sig som en række af symptomer, herunder hypotension, angioødem, urticaria eller andre former for udslæt, pruritus og dyspnø. 'Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner' dækker over en gruppe af termer og kan vise sig som en række af symptomer, herunder bradykardi, myalgi, hovedpine, udslæt, urticaria, feber, hypotension, hypertension, svimmelhed og artralgi. Da nogle tegn og symptomer overlapper hinanden, er det ikke muligt at skelne mellem overfølsomhedsreaktioner og infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner i alle tilfælde.

<sup>3</sup> Gælder kun for subkutane formuleringer.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De data, der præsenteres nedenfor, er sammenlagt fra de tre intravenøse kliniske studier før markedsføring (kun 10 mg/kg intravenøs dosis) og det subkutane kliniske studie. 'Infektioner' og 'Psyriske forstyrrelser' inkluderer også data fra et post-marketing studie.

*Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner og overfølsomhed:* Infusions- eller injektionsrelaterede systemiske reaktioner og overfølsomhed blev generelt observeret på dagen for administration, mens akutte overfølsomhedsreaktioner også fremkom flere dage efter dosisadministration. Patienter med multiple lægemiddelallergier eller signifikante overfølsomhedsreaktioner i anamnesen kan have en øget risiko.

Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner efter intravenøs administration, der opstod inden for 3 dage efter en infusion, var 12 % i gruppen, som fik Benlysta og 10 % i gruppen, som fik placebo. Henholdsvis 1,2 % og 0,3 % krævede permanent seponering af behandlingen.

*Infektioner:* Den samlede incidens af infektioner i intravenøse og subkutane SLE studier, før markedsføring, var 63 % i begge grupper, der fik Benlysta eller placebo. Følgende infektioner forekom hos mindst 3 % af de patienter, der fik Benlysta; virale infektioner i øvre luftveje, bronkitis og bakterielle urinvejsinfektioner. Hyppigheden var mindst 1 % højere i Benlysta-gruppen end hos de patienter, der fik placebo. Der forekom alvorlige infektioner hos 5 % af de patienter, der fik Benlysta eller placebo, hvoraf andelen af alvorlige opportunistiske infektioner var på henholdsvis 0,4 % og 0 %. Infektioner, som førte til seponering af behandlingen, forekom hos 0,7 % af de patienter, der fik Benlysta og hos 1,5 % af de patienter, der fik placebo. Visse infektioner var alvorlige eller letale.

For information om observerede infektioner hos pædiatriske patienter med SLE, se afsnittet Pædiatrisk population nedenfor.

I lupus nefritisstudiet fik patienterne som baggrund en standardbehandling (se pkt. 5.1), og den samlede forekomst af infektioner var 82 % hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med 76 % hos patienter, der

fik placebo. Alvorlige infektioner forekom hos 13,8 % af patienterne, der fik Benlysta, og hos 17,0 % af patienterne, der fik placebo. Letale infektioner forekom hos 0,9 % (2/224) af patienterne, der fik Benlysta, og hos 0,9 % (2/224) af patienterne, der fik placebo.

I et randomiseret, dobbeltblindet, 52 ugers SLE-sikkerhedsstudie efter markedsføring (BEL115467), som vurderede mortalitet og specifikke bivirkninger hos voksne, forekom alvorlige infektioner hos 3,7 % af de patienter, der fik Benlysta (10 mg/kg intravenøst) i forhold til 4,1 % af de patienter, der fik placebo. Letale infektioner (f.eks. lungebetændelse og sepsis) forekom hos 0,45 % (9/2002) af patienter, der fik Benlysta i forhold til 0,15 % (3/2001) af patienter, der fik placebo, mens forekomsten af alle tilfælde af mortalitet var 0,50 % (10/2002) hos patienter, der fik Benlysta i forhold til 0,40 % (8/2001) hos patienter, der fik placebo. De fleste letale infektioner blev observeret i de første 20 uger af behandlingen med Benlysta.

*Psyriske forstyrrelser:* I det intravenøse SLE kliniske studie udført før markedsføring, blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 1,2 % (8/674) af patienterne, der fik 10 mg/kg Benlysta og hos 0,4 % (3/675) af patienterne, der fik placebo. Alvorlig depression blev rapporteret hos 0,6 % (4/674) af patienterne, der fik 10 mg/kg Benlysta og hos 0,3 % (2/675) af patienterne, der fik placebo. Der var to tilfælde af selvmord hos patienter i behandling med Benlysta (herunder en, der fik 1 mg/kg Benlysta).

I et post-marketing SLE studie blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 1,0 % (20/2002) af patienterne, der fik Benlysta og hos 0,3 % (6/2001) af patienterne, der fik placebo. Alvorlig depression blev rapporteret hos 0,3 % (7/2002) af patienterne, der fik Benlysta og hos < 0,1 % (1/2001) af patienterne, der fik placebo. Den samlede forekomst af alvorlige selvmordstanker eller -adfærd eller selvskade uden suicidal hensigt var 0,7 % (15/2002) hos patienter, der fik Benlysta og 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Ingen selvmord blev rapporteret i nogen af grupperne.

De intravenøse SLE studier ovenfor ekskluderede ikke patienter med tidligere psyriske lidelser.

I det subkutane, SLE kliniske studie, der ekskluderede patienter med tidligere psyriske lidelser, blev alvorlige psyriske bivirkninger rapporteret hos 0,2 % (1/556) af patienterne, der fik Benlysta og hos ingen patienter, der fik placebo. Der var ingen alvorlige depressionsrelaterede bivirkninger eller selvmord rapporteret i nogen af grupperne.

*Leukopeni:* Incidensen af leukopeni, der blev rapporteret hos patienter med SLE som en bivirkning, var 3 % i gruppen, der fik Benlysta og 2 % i gruppen, der fik placebo.

*Mave-tarm-kanalen:* Hos svært overvægtige patienter [*Body Mass Index* (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>] med SLE, som var i behandling med intravenøst administreret Benlysta, blev der rapporteret om en højere hyppighed af kvalme, opkastning og diarré i forhold til placebo, og sammenlignet med normalvægtige patienter (BMI ≥ 18,5 kg/m<sup>2</sup> til ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Ingen af disse gastrointestinale bivirkninger hos svært overvægtige patienter var alvorlige.

### Pædiatrisk population

Bivirkningsprofilen hos pædiatriske patienter er baseret på 52 ugers sikkerhedsdata fra et placebokontrolleret studie, hvori 53 patienter (i alderen 6-17 år) med SLE fik Benlysta (10 mg/kg intravenøst på Dag 0, 14, 28 og herefter hver 28. dag, i tillæg til sideløbende behandling). Der blev ikke observeret nye sikkerhedssignaler hos den pædiatriske population på 12 år og derover (n=43). Sikkerhedsdata hos børn yngre end 12 år (n=10) er begrænsede.

### *Infektioner*

Gruppe for 5-11-årige: infektioner blev rapporteret hos 8/10 patienter, der fik Benlysta og hos 3/3 patienter, der fik placebo og alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1/10 patienter, der fik Benlysta og hos 2/3 patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Gruppe for 12-17-årige: infektioner blev rapporteret hos 22/43 patienter, der fik Benlysta og hos 25/37 patienter, der fik placebo og alvorlige infektioner blev rapporteret hos 3/43 patienter, der fik Benlysta og hos



3/37 patienter, der fik placebo. I den åbne forlængelsesfase forekom en dødelig infektion hos en patient, der fik Benlysta.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering af Benlysta. Bivirkninger rapporteret i forbindelse med tilfælde af overdosering har været konsistente med de forventede bivirkninger ved belimumab.

Ved administration af to doser på op til 20 mg/kg til mennesker indgivet ved intravenøs infusion med 21 dages mellemrum steg incidensen eller sværhedsgraden af bivirkninger ikke sammenlignet med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg.

Patienter skal i tilfælde af en overdosering overvåges nøje, og en passende understøttende behandling skal iværksættes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG04

#### Virkningsmekanisme

Belimumab er et humant monoklonalt IgG1 $\lambda$ -antistof, der er specifikt for det opløselige humane B-lymfocytstimulatorprotein (BLyS-protein, også kaldet BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokerer bindingen af opløseligt BLyS-protein, der er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dets receptorer på B-celler. Belimumab binder ikke direkte til B-celler, men ved at binde sig til BLyS-proteinerne hæmmer belimumab overlevelsen af B-celler, herunder autoreaktive B-celler, og reducerer differentieringen af B-celler til immunglobulin-producerende plasmaceller.

Niveauet af BLyS-protein er forhøjet hos patienter med SLE og andre autoimmune sygdomme. Der er en sammenhæng mellem plasmaniveauet af BLyS-protein og sygdomsaktiviteten af SLE. Det relative bidrag af BLyS-proteinniveauet til patofysiologien ved SLE er ikke fuldstændigt kortlagt.

#### Farmakodynamisk virkning

Der blev set ændringer i biomarkører i kliniske studier med Benlysta administreret intravenøst. Hos voksne patienter med SLE med hypergammaglobulinæmi blev der observeret en normalisering af IgG-niveauet ved 52 uger hos 49 % og 20 % af de patienter, som fik henholdsvis Benlysta og placebo.

Hos patienter med SLE med anti-dsDNA-antistoffer konverterede 16 % af patienterne, som blev behandlet med Benlysta, til anti-dsDNA-negative sammenlignet med 7 % af patienterne, som fik placebo ved uge 52.

Hos patienter med SLE med lave komplementniveauer blev observeret en normalisering af C3- og C4-komplementniveauer ved uge 52 hos henholdsvis 38 % og 44 % af de patienter, der fik Benlysta og hos 17 % og 18 % af de patienter, der fik placebo.

Ud af gruppen af anti-phospholipid-antistoffer, blev kun anti-cardiolipin-antistoffer målt. For anti-cardiolipin IgA-antistoffer sås en reduktion på 37 % ved uge 52 ( $p = 0,0003$ ), for anti-cardiolipin IgG-antistoffer sås en

reduktion på 26 % ved uge 52 ( $p = 0,0324$ ) og for anti-cardiolipin IgM-antistoffer sås en reduktion på 25 % ( $p = \text{NS}; 0,46$ ).

Ændringer i B-celler (herunder naive, *memory* og aktiverede B-celler samt plasmaceller) og IgG-niveau hos patienter med SLE under igangværende intravenøs behandling med belimumab blev fulgt i et ukontrolleret langtids-opfølgningsstudie. Efter 7 og et halvt års behandling (inklusive det oprindelige studie på 72 uger) blev et betydeligt og vedvarende fald i forskellige B-celle-subgrupper set, hvilket medførte 87 % median reduktion i naive B-celler, 67 % i *memory* B-celler, 99 % i aktiverede B-celler og 92 % i plasmaceller efter mere end 7 års behandling. Efter omkring 7 år blev der observeret en median reduktion i IgG-niveau på 28 % og 1,6 % af patienterne oplevede et fald i IgG-niveau til under 400 mg/dl. I studiets forløb forblev den rapporterede incidens af bivirkninger generelt stabil eller reduceret.

Hos patienter med aktiv lupusnephritis var der efter behandling med Benlysta (10 mg/kg intravenøst) eller placebo en stigning i serum-IgG-niveauer, der var forbundet med faldende proteinuri. I forhold til placebo blev der observeret mindre stigninger i IgG-niveauer i serum i Benlysta-gruppen som forventet med den kendte mekanisme for belimumab. I uge 104 var den mediane procentvise stigning fra baseline i IgG 17 % for Benlysta og 37 % for placebo. Reduktioner i autoantistoffer, stigninger i komplementniveau og reduktioner i cirkulerende totale B-celler og B-celle-undergrupper var i overensstemmelse med SLE-studierne.

I et studie hos pædiatriske patienter med SLE (i alderen 6 til 17 år) var det farmakodynamiske respons konsistent med data for voksne.

### Immunogenicitet

Analysefølsomheden for neutraliserende antistoffer og uspecifikt anti-lægemiddel-antistof (ADA) er begrænset på grund af tilstedeværelsen af aktivt lægemiddel i de indsamlede prøver. Den reelle forekomst af neutraliserende antistoffer og uspecifikt anti-lægemiddel-antistof hos forsøgspopulationen er derfor ikke kendt. I de to fase III-SLE-studier hos voksne blev 4 af de 563 (0,7 %) patienter i 10 mg/kg-gruppen og 27 ud af 559 (4,8 %) patienter i 1 mg/kg-gruppen testet positive for vedvarende tilstedeværelse af anti-belimumab-antistoffer.

Blandt de forsøgspersoner med vedvarende tilstedeværelse af anti-belimumab-antistoffer i fase III-SLE-studierne oplevede 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) og 1/4 (25 %) af forsøgspersonerne i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg- og 10 mg/kg-gruppen infusionsrelaterede reaktioner på en doseringsdag. Disse infusionsrelaterede reaktioner var alle ikke alvorlige og milde til moderate i sværhedsgrad. Der blev rapporteret om alvorlige/svære bivirkninger hos få patienter med ADA. Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner var sammenlignelige hos forsøgspersoner med vedvarende tilstedeværelse af anti-belimumab-antistoffer og hos ADA-negative patienter, idet hyppigheden var 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) og 83/559 (15 %) i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg- og 10 mg/kg-gruppen.

I lupus nephritisstudiet, hvor 224 patienter fik Benlysta 10 mg/kg intravenøst, blev der ikke påvist anti-belimumab-antistoffer.

I et studie hos pædiatriske patienter med SLE i alderen 6 til 17 år ( $n = 53$ ), udviklede ingen af patienterne anti-belimumab antistoffer.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### SLE

##### *Intravenøs infusion hos voksne*

Virkningen af Benlysta administreret intravenøst blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier hos 1.684 patienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til klassifikationskriterierne fra American College of Rheumatology (ACR). Patienterne havde aktiv SLE-sygdom, defineret ved en SELENA-SLEDAI-score på  $\geq 6$  (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic

Lupus Erythematosus National Assessment og SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive resultater for antinukleært-antistof (ANA) (ANA-titer  $\geq 1:80$  og/eller positiv anti-dsDNA [ $\geq 30$  enheder/ml]) ved screening. Patienterne var på et stabilt SLE-behandlingsregime, der bestod af (alene eller i kombination): kortikosteroider, malariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiva. De to studier havde det samme design bortset fra, at BLISS-76 varede 76 uger, og BLISS-52 varede 52 uger. I begge studier blev det primære effekt-endepunkt evalueret ved 52 uger.

Patienter med svær aktiv lupus nefritis og patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet (CNS) blev ekskluderet.

BLISS-76 blev primært udført i Nordamerika og Vesteuropa. Standardbehandlingen omfattede kortikosteroider (76 %, hvoraf 46 % fik en dosis på  $> 7,5$  mg/dag), immunsuppressiva (56 %) og malariamidler (63 %).

BLISS-52 blev udført i Sydamerika, Østeuropa, Asien og Australien. Standardbehandlingen omfattede kortikosteroider (96 %, hvoraf 69 % fik en dosis på  $> 7,5$  mg/dag), immunsuppressiva (42 %) og malariamidler (67 %).

Ved baseline havde 52 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (en SELENA-SLEDAI-score på  $\geq 10$ ), 59 % af patienterne havde mukokutan, 60 % muskuloskeletal, 16 % hæmatologisk, 11 % renal og 9 % vaskulær organdomæne-involvering (BILAG [*British Isles Lupus Assessment Group*] A eller B ved *baseline*).

Det primære effekt-endepunkt var et sammensat endepunkt (SLE Responder Index [SRI]), hvor definitionen på et respons var, at patienten opfyldte hvert af følgende kriterier ved 52 uger sammenlignet med baseline:

- en reduktion af SELENA-SLEDAI-scoren på  $\geq 4$  point og
- ingen ny BILAG A-organdomænescore eller 2 nye BILAG B-organdomænescore og
- ingen forværring (en stigning på  $< 0,30$  point) af Physician's Global Assessment scoren (PGA).

SLE Responder Index giver et mål for reduktionen af SLE-sygdomsaktivitet, når der ikke er forværringer i noget organsystem eller af patientens overordnede tilstand.

**Tabel 1. Responsrate ved 52 uger**

Respons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 og BLISS-52 sammenlagt	
	Placebo <sup>1</sup> (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 273)	Placebo <sup>1</sup> (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 290)	Placebo <sup>1</sup> (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 563)
SLE responder index	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95 % CI) sammenlignet med placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Komponenter af SLE responder index						
Procentdel af patienter med en reduktion i SELENA-SLEDAI-scoren på $\geq 4$	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Procentdel af patienter uden forværring efter BILAG-indeks	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Procentdel af patienter uden forværring efter PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

<sup>1</sup> Alle patienter fik standardbehandling

I en samlet analyse af de to studier var procentdelen af patienter, der ved baseline fik en prednison dosis på  $> 7,5$  mg/dag (eller tilsvarende) og som fik reduceret den gennemsnitlige kortikosteroid dosis med mindst 25 % til en dosis svarende til en prednison dosis på  $\leq 7,5$  mg/dag i løbet af uge 40 til og med uge 52, 17,9 % i gruppen, der fik Benlysta, og 12,3 % i gruppen, der fik placebo (p=0,0451).

SLE-flares blev defineret efter det modificerede SELENA-SLEDAI SLE Flare-indeks. Mediantiden til første flare var længere i den sammenlagte gruppe, der fik Benlysta, i forhold til den gruppe, der fik placebo (110 dage i forhold til 84 dage, hazard ratio = 0,84, p = 0,012). Svære flares blev observeret hos 15,6 % af patienterne i Benlysta-gruppen sammenlignet med 23,7 % i placebo-gruppen i løbet af de 52 ugers observation (observeret forskel i behandling = -8,1 %; hazard ratio = 0,64, p = 0,0011).

Den samlede analyse viste, at behandling med Benlysta mindskede trætheden sammenlignet med placebo målt ud fra FACIT-fatigue-skalaen. Den gennemsnitlige ændring i scoren ved 52 uger i forhold til baseline var signifikant større ved administration af Benlysta sammenlignet med placebo (4,70 i forhold til 2,46; p = 0,0006).

En univariat- og multivariatanalyse af det primære endepunkt hos prædefinerede subgrupper viste, at den største fordel blev observeret hos patienter med en højere sygdomsaktivitet, herunder patienter med SELENA-SLEDAI-score  $\geq 10$ , eller patienter med behov for steroider for at kontrollere deres sygdom, eller patienter med lave komplementniveauer.

Post hoc-analyser har identificeret højt-responderende subgrupper, f.eks. patienterne med et lavt komplementniveau og positiv anti-dsDNA ved baseline (se tabel 2 for resultater fra dette eksempel af patienter med en højere sygdomsaktivitet). Af disse patienter havde 64,5 % SELENA-SLEDAI-score  $\geq 10$  ved baseline.

**Tabel 2. Patienter med lavt komplementniveau og positiv anti-dsDNA ved baseline**

Subgruppe	Anti-dsDNA-positive OG lav komplement	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
<b>Sammenlagte data fra BLISS-76 og BLISS-52</b>		
SRI-responsrate ved 52 uger (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		19,8
SRI-responsrate (eksklusive ændringer i komplement- og anti-dsDNA-niveauet) ved 52 uger (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		17,3
Svære flares i løbet af 52 uger		
Patienter, der oplevede et svært flare (%)	29,6	19,0
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		10,6
Tiden til svære flares (hazard ratio [95 % CI])		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Reduktion af prednison dosis med $\geq 25$ % i forhold til baseline til $\leq 7,5$ mg/dag i løbet af uge 40 til og med uge 52 <sup>1</sup> (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		6,3
Forbedring i FACIT-fatigue-scoren ved 52 uger i forhold til baseline (gennemsnit)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (gennemsnitlig forskel)		2,21
<b>Kun data fra BLISS-76</b>	<b>Placebo (n = 131)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n = 134)</b>
SRI-responsrate ved 76 uger (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Observerede forskelle sammenlignet med placebo (%)		12,1

<sup>1</sup> Blandt de patienter, der fik en prednison dosis på  $> 7,5$  mg/dag ved baseline.

Virkningen og sikkerheden af Benlysta i kombination med en enkelt cyklus af rituximab er blevet undersøgt i et fase III, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret 104-ugers studie med 292 patienter (BLISS-BELIEVE). Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner med en tilstand af sygdomskontrol defineret som SLEDAI-2K-score  $\leq 2$ , opnået uden immunsuppressiva og med kortikosteroider ved en prednisonækvivalent dosis på  $\leq 5$  mg/dag i uge 52. Dette blev opnået i 19,4. % (n = 28/144) af patienterne

behandlet med Benlysta i kombination med rituximab og hos 16,7 % (n = 12/72) af patienterne behandlet med Benlysta i kombination med placebo (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). En højere frekvens af bivirkninger (91,7 % sammenlignet med 87,5 %), alvorlige bivirkninger (22,2 % sammenlignet med 13,9 %) og alvorlige infektioner (9,0 % sammenlignet med 2,8 %) blev observeret hos patienter behandlet med Benlysta i kombination med rituximab sammenlignet med Benlysta i kombination med placebo.

### Lupus nefritis

I de intravenøse SLE-studier, der er beskrevet ovenfor, blev patienter, der havde svær aktiv lupus nefritis, ekskluderet; dog havde 11 % af patienterne involvering af nyre-organ-domæne ved baseline (baseret på BILAG A- eller B-vurdering). Det følgende studie med aktiv lupus nefritis er blevet udført.

Virksomheden og sikkerheden af Benlysta 10 mg/kg administreret intravenøst over en periode på 1-time på dag 0, 14, 28 og derefter hver 28. dag blev evalueret i et randomiseret 104-ugers (1: 1), dobbeltblindt, placebokontrolleret, fase III-studie (BEL114054) hos 448 patienter med aktiv lupus nefritis. Patienterne havde en klinisk diagnose med SLE i henhold til ACR-klassificeringskriterier, lupus nefritis klasse III, IV og/eller V vist ved biopsi og havde ved screening aktiv nyresygdom, der krævede standardbehandling. Standardbehandling omfattede kortikosteroider, 0 til 3 intravenøse administrationer af methylprednisolon (500 til 1000 mg pr. administration), efterfulgt af oral prednison 0,5 til 1 mg/kg/dag med en samlet daglig dosis  $\leq$  60 mg/dag og nedtrappet til  $\leq$  10 mg/dag ved uge 24 med:

- mycophenolatmofetil 1 til 3 g/dag oralt eller mycophenolatnatrium 720 til 2160 mg/dag oralt til induktion og vedligeholdelse, eller
- cyclophosphamid 500 mg intravenøst hver anden uge for 6 infusioner til induktion efterfulgt af azathioprin oralt i en måldosis på 2 mg/kg/dag til vedligeholdelse.

Dette studie blev udført i Asien, Nordamerika, Sydamerika og Europa. Patientens medianalder var 31 år (interval: 18 til 77 år); størstedelen (88 %) var kvinder.

Det primære effektendepunkt var primær effekt mht. renal respons (PERR) i uge 104 defineret som et respons i uge 100 bekræftet ved en gentagen måling i uge 104 af følgende parametre: urinprotein: kreatinin-ratio (uPCR)  $\leq$  700 mg / g (79,5 mg/mmol) og estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller intet fald i eGFR på  $>$  20 % fra præ-flare værdien.

De vigtigste sekundære endepunkter omfattede:

- Komplet renal respons (CRR) defineret som et respons i uge 100 bekræftet ved en gentagelsesmåling i uge 104 af følgende parametre: uPCR  $<$  500 mg/g (56,8 mg/mmol) og eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller intet fald i eGFR på  $>$  10 % fra præ-flare værdien.
- PERR i uge 52.
- Tid til nyrerelateret hændelse eller død (nyrerelateret hændelse defineret som første hændelse af nyresygdom i slutstadiet, fordobling af serumkreatinin, nyreforværring [defineret som øget proteinuri og / eller nedsat nyrefunktion] eller modtagelse af nyre-sygdomsrelateret "forbudt" behandling).

For PERR- og CRR-endepunkter skulle steroidbehandling reduceres til  $\leq$  10 mg/dag fra uge 24 for at blive betragtet som en responder. For disse endepunkter blev patienter, der seponerede behandlingen tidligt, modtog protokolforbudt lægemiddel eller trak sig tidligt tilbage fra studiet, betragtet som non-respondere.

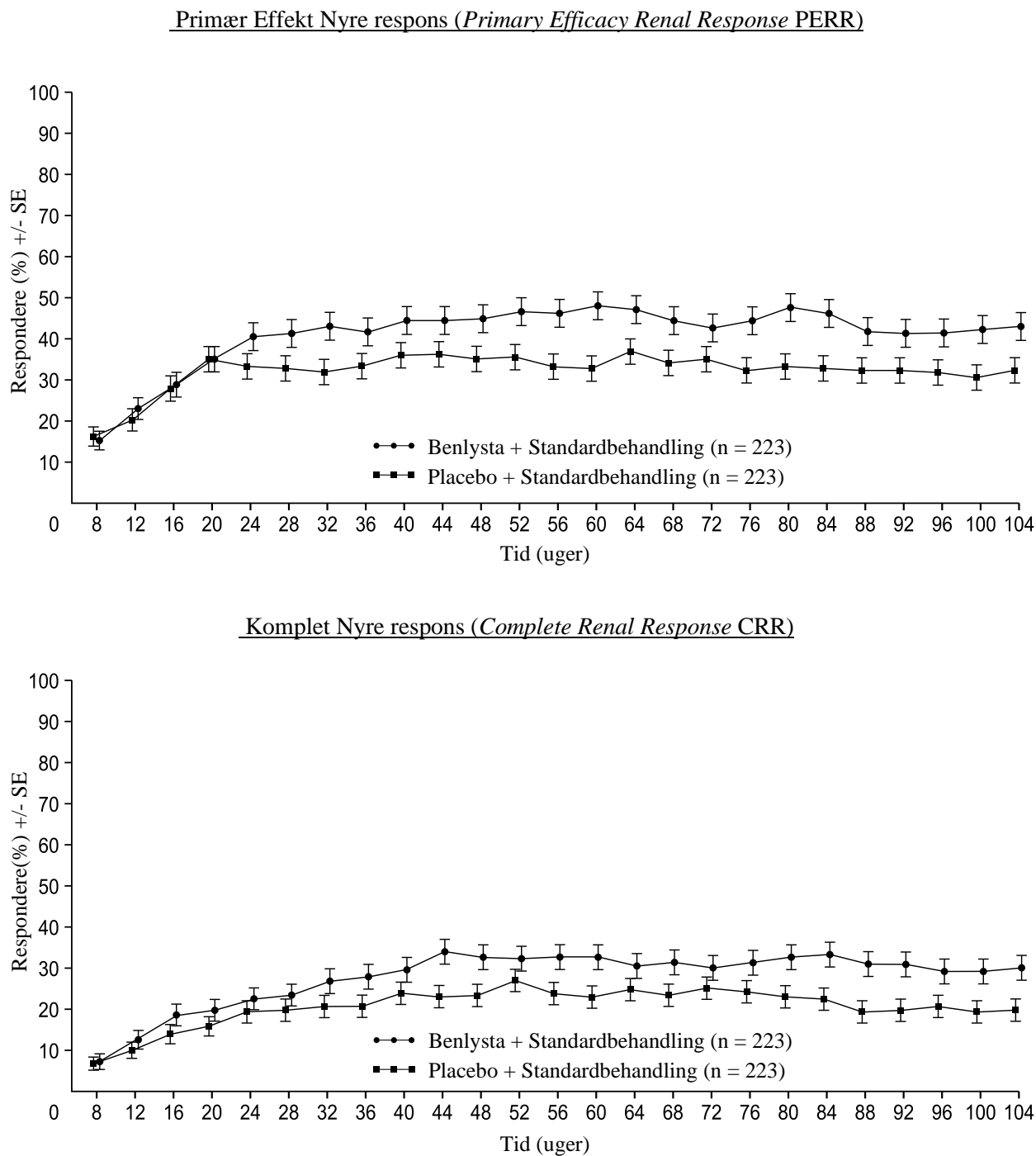
Andelen af patienter, der opnåede PERR i uge 104, var signifikant højere hos patienter, der fik Benlysta sammenlignet med placebo. De vigtigste sekundære endepunkter viste også signifikant forbedring med Benlysta sammenlignet med placebo (tabel 3).

**Tabel 3: Effekteresultater hos voksne patienter med lupus nefritis**

Effektendepunkt	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Observeret forskel vs. placebo	Odds/hazard ratio vs. placebo (95 % CI)	P- værdi
<b>PERR ved uge 104<sup>1</sup></b> Respondere	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Komponenter af PERR					
Urin protein:kreatinin ratio ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> eller intet fald i eGFR fra præ-flare-værdi på > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ikke behandlingssvigt <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>CRR ved uge 104<sup>1</sup></b> Respondere	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Komponenter af CRR					
Urin protein:kreatinin ratio <500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> eller intet fald i eGFR fra præ-flare-værdi >10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ikke behandlingssvigt <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>PERR ved uge 52<sup>1</sup></b> Respondere	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
<b>Tid til nyre-relateret hændelse eller død<sup>1</sup></b> Procent af patienter med hændelse <sup>2</sup>	28,3 %	15,7 %	-		
Tid til hændelse [hazard ratio (95 % CI)]			-	HR 0.51 (0,34; 0,77)	0,0014
<sup>1</sup> PERR i uge 104 var den primære effektanalyse; CRR i uge 104, PERR i uge 52 og tid til nyrerelateret hændelse eller død var inkluderet i det forud specificerede testhierarki. <sup>2</sup> Når man udelukkede dødsfald fra analysen (1 for Benlysta; 2 for placebo), var procentdelen af patienter med en nyrerelateret hændelse 15,2 % for Benlysta sammenlignet med 27,4 % for placebo (HR = 0,51; 95 % CI: 0,34, 0,78). <sup>3</sup> Behandlingssvigt: Patienter, der tog protokolforbudt lægemiddel.					

En numerisk større procentdel af patienter, der fik Benlysta, opnåede PERR begyndende i uge 24 sammenlignet med placebo, og denne behandlingsforskel blev opretholdt til uge 104. Fra uge 12 opnåede en numerisk større procentdel af patienter, der fik Benlysta CRR sammenlignet med placebo og den forskel blev opretholdt til uge 104 (figur 1).

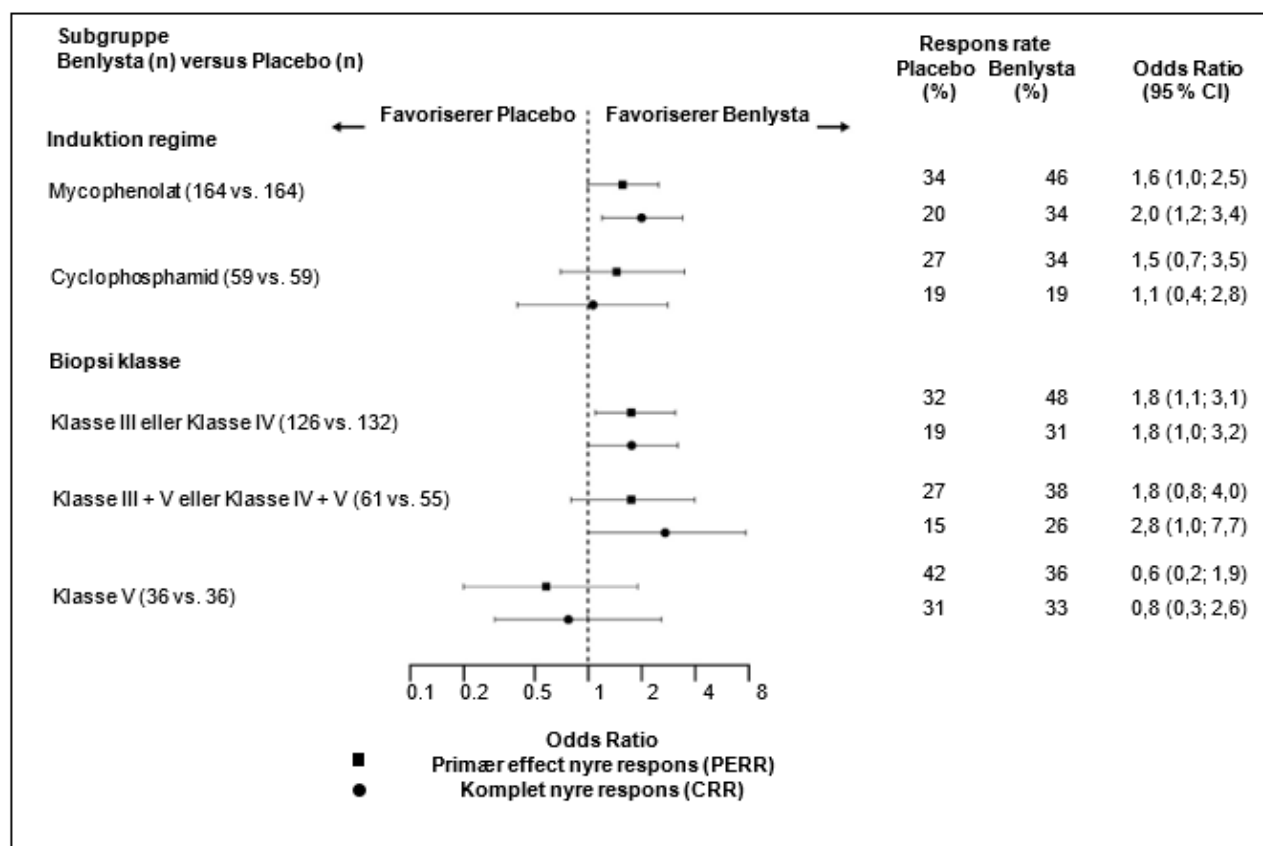
**Figur 1. Respons rater hos voksne med lupus nefritis ved besøg**



I beskrivende sub-gruppeanalyser blev nøgleeffektendepunkter (PERR og CRR) undersøgt efter induktionsregime (mycophenolat eller cyclophosphamid) og biopsiklasse (klasse III eller IV, klasse III + V eller klasse IV + V eller klasse V) (figur 3) .



**Figur 2. Odds Ratio for PERR og CRR ved uge 104 på tværs af subgrupper**



### Alder og etnisk baggrund

#### Alder og etnisk baggrund

##### *Alder*

Der var ingen observerede forskelle i virkning eller sikkerhed hos SLE patienter  $\geq 65$  år, som fik Benlysta intravenøst eller subkutant sammenlignet med den samlede population i placebokontrollerede studier; dog er antallet af patienter i alderen  $\geq 65$  år (62 patienter for virkning og 219 for sikkerhed) ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer forskelligt fra yngre patienter.

##### *Sorte patienter*

Benlysta blev administreret intravenøst til sorte patienter med SLE i et randomiseret (2:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret, 52-ugers Fase III/IV-studie (EMBRACE). Virkningen blev evalueret hos 448 patienter. Andelen af sorte patienter der opnåede et SRI-S2K-respons var højere for patienter, der fik Benlysta men forskellen var ikke statistisk signifikant sammenlignet med placebo. Hos sorte patienter med høj sygdomsaktivitet (lav komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline,  $n = 141$ ) var SRI-S2K-responset dog 45,1 % for Benlysta 10 mg/kg sammenlignet med 24,0 % for placebo (odds ratio 3,00, 95 % CI: 1,35, 6,68), hvilket er konsistent med resultater fra andre studier.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Benlysta blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 52-ugers studie (PLUTO) hos 93 pædiatriske patienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til ACR klassifikationskriteriet. Patienterne havde aktiv SLE sygdom, defineret ved en SELENA-SLEDAI-score  $\geq 6$  og positive autoantistoffer ved screening som beskrevet i studierne med voksne. Patienterne var på et stabilt SLE behandlingsregime (standardbehandling) og havde lignende inklusionskriterier som i studierne med voksne. Patienter med alvorlig aktiv lupus nephritis, alvorlig aktiv CNS lupus, primær immundefekt, IgA-mangel eller akutte eller kroniske infektioner, der kræver behandling blev ekskluderet fra studiet. Studiet blev udført i USA, Sydamerika, Europa og Asien. Patienternes medianalder var 15 år (6-17 år). I gruppen for

5-11-årige (n = 13) var SELENA-SLEDAI scoren mellem 4 og 13 og i gruppen for 12-17-årige (n = 79) var SELENA-SLEDAI scoren mellem 4 og 20. Størstedelen (94,6 %) af patienterne var piger. Studiet havde ikke styrke til at foretage statistiske sammenligninger og alle data er beskrivende.

Det primære effekt-endepunkt var SLE Responder Index (SRI) ved Uge 52 som beskrevet i de intravenøse studier hos voksne. Der var en højere andel af pædiatriske patienter, der opnåede et SRI respons hos de patienter, der fik Benlysta sammenlignet med placebo. Responset for de enkelte komponenter af endepunktet var konsistent med det for SRI (Tabel 4).

**Tabel 4. Pædiatrisk responsrate ved Uge 52**

<b>Respons<sup>1</sup></b>	<b>Placebo (n = 40)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n = 53)</b>
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (95 % CI) vs. placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Komponenter af SLE Responder Index		
Procent af patienter med reduktion i SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (95 % CI) vs. placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Procent af patienter uden forværring efter BILAG indeks (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (95 % CI) vs. placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Procent af patienter uden forværring efter PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95 % CI) vs. placebo		1,70 (0,66, 4,39)

<sup>1</sup> Analyser ekskluderede enhver forsøgsperson med manglende baseline-vurdering for nogen af komponenterne (1 for placebo).

Blandt de patienter, der oplevede et alvorligt flare var den mediane studiedag for første alvorlige flare Dag 150 i Benlystagruppen og Dag 113 i placebogruppen. Alvorlige flares blev observeret hos 17,0 % af Benlystagruppen sammenlignet med 35,0 % af placebogruppen over de 52-ugers observation (observeret behandlingsforskel = 18,0 %; hazardratio = 0,36 %, 95 % CI: 0,15; 0,86). Dette var konsistent med fundene fra de intravenøse kliniske studier hos voksne.

Ved brug af Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria, viste en højere andel af pædiatriske patienter, der fik Benlysta, forbedringer sammenlignet med placebo (Tabel 5).

**Tabel 5. PRINTO/ACR responsrate ved Uge 52**

	<b>Andel af patienter med mindst 50 % forbedring i vilkårlige 2 ud af 5 komponenter<sup>1</sup> og ikke flere end én komponent med mere end 30 % forværring i de resterende</b>		<b>Andel af patienter med mindst 30 % forbedring i 3 ud af 5 komponenter<sup>1</sup> og ikke flere end én komponent med mere end 30 % forværring i de resterende</b>	
	<b>Placebo</b> <b>n = 40</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg</b> <b>n = 53</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 40</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg</b> <b>n = 53</b>
Respons, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observeret forskel vs. placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95 % CI) vs. placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

<sup>1</sup> De fem PRINTO/ACR komponenter var procentvis ændring ved Uge 52 i: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELEN- SLEDAI-score, 24-timers proteinuri, og Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) fysisk funktion domæne-score.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De intravenøse farmakokinetiske parametre, der er anført nedenfor, er baseret på estimater af populationsparametre fra de 563 patienter med SLE, der fik en Benlysta-dosis på 10 mg/kg i de to fase III-studier.

### Absorption

Benlysta administreres som en intravenøs infusion. De maksimale serumkoncentrationer af belimumab blev generelt observeret under eller kort tid efter afslutning af infusionen. Den maksimale serumkoncentration var 313 µg/ml (interval: 173-573 µg/ml) baseret på en simulering af koncentrationen som funktion af tiden, ved brug af standard parameterværdier fra den farmakokinetiske populations-model.

### Fordeling

Belimumab blev fordelt i væv med et *steady-state* fordelingsvolumen (V<sub>ss</sub>) på ca. 5 liter.

### Biotransformation

Belimumab er et protein, der forventes at blive metaboliseret ved nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer af proteolytiske enzymer forekommende vidt udbredt i organismen. Klassiske biotransformationsstudier er ikke udført.

### Elimination

Serumkoncentrationen af belimumab faldt biekspontielt med en fordelingshalveringstid på 1,75 dage og en terminal halveringstid på 19,4 dage. Den systemiske clearance var 215 ml/dag (interval: 69-622 ml/dag).

### Lupus nefritis studie

En populationsfarmakokinetisk analyse blev udført hos 224 voksne patienter med lupus nefritis, som fik Benlysta 10 mg/kg intravenøst (dag 0, 14, 28 og derefter hver 28. dag i op til 104 uger). Hos patienter med lupus nefritis var belimumab-clearance grundet nyresygdomsaktivitet oprindeligt højere end observeret i SLE-studier; efter 24 ugers behandling og igennem resten af studiet svarede belimumab-clearance og

eksponering imidlertid til observeringen hos voksne patienter med SLE, som fik belimumab 10 mg/kg intravenøst.

### Særlige patientpopulationer

*Pædiatrisk population:* De farmakokinetiske parametre er baseret på individuelle parameter-estimer fra en populations-farmakokinetisk analyse af 53 patienter fra et studie hos pædiatriske patienter med SLE. Efter intravenøs administration af 10 mg/kg på Dag 0, 14 og 28 og 4-ugers intervaller herefter, var belimumab-eksponeringer ens mellem pædiatriske og voksne SLE-patienter. Steady-state geometrisk gennemsnitlig C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> og AUC værdier var 305 µg/ml, 42 µg/ml, og 2.569 dag•µg/ml i gruppen af 5-11-årige, og 317 µg/ml, 52 µg/ml, and 3.126 dag•µg/ml i gruppen af 12-17-årige (n=43).

*Ældre:* Behandling med Benlysta er blevet undersøgt hos et begrænset antal ældre patienter. Af den samlede forsøgspopulation med SLE, der fik belimumab intravenøst, påvirkede alderen ikke eksponeringen for belimumab i den farmakokinetiske populationsanalyse. På grund af det lave antal forsøgspersoner på ≥ 65 år kan alderens effekt ikke endegyldigt udelukkes.

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat nyrefunktion på belimumabs farmakokinetik. Under den kliniske udvikling blev Benlysta undersøgt hos patienter med SLE og nedsat nyrefunktion (261 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion og en kreatininclearance på mellem ≥ 30 og < 60 ml/minut samt 14 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og en kreatininclearance på mellem ≥ 15 og < 30 ml/minut). Reduktion af den systemiske clearance blev estimeret ved hjælp af populations farmakokinetisk modellering for patienter i midten af hver af kategorierne over nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med en median-kreatininclearance i den farmakokinetiske population (79,9 ml/minut). Denne var 1,4 % ved let nedsat nyrefunktion (75 ml/minut), 11,7 % ved moderat nedsat nyrefunktion (45 ml/minut) og 24,0 % ved svært nedsat nyrefunktion (22,5 ml/minut). Selvom proteinuri (≥ 2 g/dag) øgede belimumabs clearance, og et fald i kreatininclearance nedsatte belimumabs clearance, lå disse effekter inden for det forventede variabilitetsinterval. Det anbefales derfor ikke at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion:* Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat leverfunktion på belimumabs farmakokinetik. IgG1-molekyler som belimumab kataboliseres af udbredte proteolytiske enzymer, som ikke kun findes i levervæv, og det er usandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på elimineringen af belimumab.

### Legemsvægt/Body Mass Index (BMI)

Vægtnormaliseret dosering af belimumab fører til en nedsat eksponering hos undervægtige forsøgspersoner (BMI < 18,5) og til en øget eksponering hos svært overvægtige forsøgspersoner (BMI ≥ 30). BMI-afhængige ændringer i eksponeringen medførte ingen tilsvarende ændringer i virkningen. Øget eksponering hos svært overvægtige forsøgspersoner, der fik en dosis belimumab på 10 mg/kg, medførte ikke en samlet stigning i hyppigheden af bivirkninger eller alvorlige bivirkninger sammenlignet med svært overvægtige forsøgspersoner, der fik placebo. Der blev imidlertid observeret en højere hyppighed af kvalme, opkastning og diarré hos svært overvægtige patienter. Ingen af disse gastrointestinale bivirkninger hos svært overvægtige patienter var alvorlige. Det anbefales ikke at justere dosis hos undervægtige eller overvægtige patienter.

### Overgang fra intravenøs til subkutan administration

#### *SLE*

Patienter med SLE, der med en overgangsperiode på 1 til 4 uger gik fra 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge til 200 mg subkutan ugentligt, havde en prædosis belimumab-serumkoncentration ved deres første subkutane dosis, som lå tæt på deres endelige subkutane dalkoncentration ved *steady-state* (se pkt. 4.2). Baseret på simulerede populations-PK-parametre var den gennemsnitlige belimumab *steady-state*-koncentration for 200 mg subkutan hver uge sammenlignelig med 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge.

### *Lupus nefritis*

En til 2 uger efter afslutning af de første 2 intravenøse doser, forventes patienter med lupus nefritis, der skifter fra 10 mg/kg intravenøst til 200 mg subkutan ugentligt, at have gennemsnitlige belimumab-serumkoncentrationer svarende til patienter doseret med 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge baseret på populations-PK-simuleringer (se pkt. 4.2).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet.

Intravenøs og subkutan administration hos aber resulterede i den forventede reduktion i antallet af B-celler i perifert og lymfoidt væv uden relaterede toksikologiske fund.

Der er udført reproduktionsstudier hos drægtige cynomolgusaber, som fik en belimumab-dosis på 150 mg/kg som intravenøs infusion (ca. 9 gange den forventede maksimale kliniske eksponering hos mennesker) hver 2. uge i op til 21 uger. Behandlingen med belimumab var ikke forbundet med direkte eller indirekte skadelige effekter, hvad angik maternel toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet. Behandlingsrelaterede fund var begrænset til den forventede reversible reduktion af antallet af B-celler hos både moderdyrene og de nyfødte unger samt en reversible reduktion af IgM-niveauet hos nyfødte abeunger. Antallet af B-celler blev normaliseret efter seponering af behandlingen med belimumab ca. 1 år post partum hos voksne aber og efter 3 måneder hos nyfødte abeunger. IgM-niveauet hos nyfødte, der blev eksponeret for belimumab *in utero*, blev normaliseret i 6 måneders-alderen.

Påvirkningen af fertiliteten hos han- og hunaber blev vurderet i et studie af 6 måneders varighed, hvor toksiciteten af gentagne doser af belimumab i doser op til og med 50 mg/kg blev undersøgt. Der blev ikke set nogen behandlingsrelaterede forandringer i reproduktionsorganerne hos seksuelt modne han- og hundyr. En uformel vurdering af hunnernes menstruationscyklus viste ingen belimumab-relaterede ændringer.

Da belimumab er et monoklonalt antistof, er genotoksiciteten ikke undersøgt. Der er ikke udført studier af karcinogent potentiale eller fertilitet (hankøn eller hunkøn).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Citronsyremonohydrat (E330)  
Natriumcitrat (E331)  
Saccharose  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforligeligheder**

Benlysta er uforlignelig med 5 % glucose.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas  
5 år.

### Rekonstitueret opløsning

Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker skal den rekonstituerede opløsning – hvis den ikke bruges med det samme – beskyttes mod direkte sollys og opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

#### Rekonstitueret og fortyndet opløsning til infusion

Benlysta-opløsningen fortyndet i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske kan opbevares ved 2 °C til 8 °C eller ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Den samlede tid fra rekonstitution af Benlysta til afslutning af infusionen må ikke overstige 8 timer.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

##### Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1-hætteglas af glas (5 ml), der er lukket med en silikoniseret chlorbutylgummiprop og en aluminiumforsegling, som kan vippes af. Hætteglasset indeholder 120 mg pulver.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

##### Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1-hætteglas af glas (20 ml), der er lukket med en silikoniseret chlorbutylgummiprop og en aluminiumforsegling, som kan vippes af. Hætteglasset indeholder 400 mg pulver.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

##### Klargøring af 120 ml-opløsningen til infusion

###### *Rekonstitution*

Rekonstitution og fortynding skal foregå under aseptiske forhold.

Vent 10 til 15 minutter, så hætteglasset kan opnå stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Det anbefales at anvende en 21-25 gauge nål til at stikke igennem gummiproppen ved rekonstitution og fortynding.

120 mg engangshætteglasset med belimumab rekonstitueres med 1,5 ml vand til injektionsvæsker for at opnå en endelig koncentration af belimumab på 80 mg/ml.

Strålen af vand til injektionsvæsker skal rettes mod siden af hætteglasset for at minimere skumdannelse.

Hætteglasset roteres forsigtigt i 60 sekunder. Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) under rekonstitutionen. Roter hætteglasset forsigtigt i 60 sekunder hver 5. minut, indtil pulveret er opløst.

Hætteglasset må ikke rystes. Rekonstitution er normalt færdig i løbet af 10 til 15 minutter efter, at vandet er blevet tilsat, men det kan tage op til 30 minutter.

Beskyt den rekonstituerede opløsning mod sollys.

Hvis der benyttes en mekanisk enhed til rekonstitution af Benlysta, må den ikke køre med mere end 500 rpm, og hætteglasset må ikke roteres i mere end 30 minutter.

Når rekonstitution er færdig, skal opløsningen være opaliserende og farveløs til svagt gul samt uden partikler. Det forventes dog, at der er små luftbobler, og disse er acceptable.

Efter rekonstitution kan der udtages et volumen på 1,5 ml (svarende til 120 mg belimumab) fra hvert hætteglas.

#### *Fortynding*

Det rekonstituerede lægemiddel fortyndes til 250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske. For patienter med en kropsvægt på 40 kg og derunder, kan infusionsposer med 100 ml af disse diluenter overvejes, såfremt den endelige koncentration af belimumab i infusionsposen ikke overstiger 4 mg/ml.

5 % glucoseinjektions-/infusionsvæske er uforligelige med Benlysta og må ikke anvendes.

Fra en 250 ml (eller 100 ml) infusionspose eller -flaske med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske udtages og kasseres et volumen tilsvarende det volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning, der kræves til patientens dosis. Herefter tilføres infusionsposen eller -flasken det påkrævede volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning. Posen eller flasken vendes forsigtigt op og ned for at blande opløsningen. Eventuel ubrugt opløsning i hætteglassene skal kasseres.

Benlysta-opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Den samlede tid fra rekonstitution af Benlysta til afslutning af infusionen må ikke overstige 8 timer.

#### Klargøring af 400 ml-opløsningen til infusion

##### *Rekonstitution*

Rekonstitution og fortynding skal foregå under aseptiske forhold.

Vent 10 til 15 minutter, så hætteglasset kan opnå stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Det anbefales at anvende en 21-25 gauge nål til at stikke igennem gummiproppen ved rekonstitution og fortynding.

400 mg engangshætteglasset med belimumab rekonstitueres med 4,8 ml vand til injektionsvæsker for at opnå en endelig koncentration af belimumab på 80 mg/ml.

Strålen af vand til injektionsvæsker skal rettes mod siden af hætteglasset for at minimere skumdannelse. Hætteglasset roteres forsigtigt i 60 sekunder. Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) under rekonstitutionen. Roter hætteglasset forsigtigt i 60 sekunder hver 5. minut, indtil pulveret er opløst. Hætteglasset må ikke rystes. Rekonstitution er normalt færdig i løbet af 10 til 15 minutter efter, at vandet er blevet tilsat, men det kan tage op til 30 minutter.

Beskyt den rekonstituerede opløsning mod sollys.

Hvis der benyttes en mekanisk enhed til rekonstitution af Benlysta, må den ikke køre med mere end 500 rpm, og hætteglasset må ikke roteres i mere end 30 minutter.

Når rekonstitution er færdig, skal opløsningen være opaliserende og farveløs til svagt gul samt uden partikler. Det forventes dog, at der er små luftbobler, og disse er acceptable.

Efter rekonstitution kan der udtages et volumen på 5 ml (svarende til 400 mg belimumab) fra hvert hætteglas.

### *Fortynding*

Det rekonstituerede lægemiddel fortyndes til 250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske.

5 % glucoseinjektions-/infusionsvæske er uforlignelige med Benlysta og må ikke anvendes.

Fra en 250 ml infusionspose eller -flaske med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske udtages og kasseres et volumen tilsvarende det volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning, der kræves til patientens dosis. Herefter tilføres infusionsposen eller -flasken det påkrævede volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning. Posen eller flasken vendes forsigtigt op og ned for at blande opløsningen. Eventuel ubrugt opløsning i hætteglassene skal kasseres.

Benlysta-opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Den samlede tid fra rekonstitution af Benlysta til afslutning af infusionen må ikke overstige 8 timer.

### Administration

Benlysta skal gives som en infusion over en periode på 1 time.

Benlysta må ikke gives samtidig med andre lægemidler i samme infusionskateter. Der er ikke udført fysiske eller biokemisk kompatibilitetsstudier med henblik på at vurdere samtidig administration af Benlysta med andre lægemidler eller intravenøse opløsninger.

Der er ikke set uforligneligheder mellem Benlysta og polyvinylchlorid- eller polyolefinposer.

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/001 1 hætteglas – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 hætteglas – 400 mg

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. juli 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) AT DET BIOLOGISKE AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLERE ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AT DET BIOLOGISKE AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren(e) af det biologisk aktive stof

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

ELLER

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende en datarapport over et længerevarende, kontrolleret sikkerhedsregister, hvor alle patienter følges i minimum 5 år, baseret på en protokol, der er godkendt med CHMP. Sikkerhedsregisteret skal evaluere incidensen af alle tilfælde af mortalitet og bivirkninger af særlig interesse hos patienter med systemisk lupus erythematosus. Bivirkninger af særlig interesse inkluderer alvorlige infektioner (herunder opportunistiske infektioner og PML), udvalgte alvorlige psykiske bivirkninger samt maligniteter (herunder ikke-melanom hudcancer).	28. februar 2026

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON – FYLDT(E) PEN(NE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 200 mg belimumab

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 fyldt pen  
4 fyldte penne

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

TRYK HER FOR AT ÅBNE

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/003 1 fyldt pen

EU/1/11/700/004 4 fyldte penne

**13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

benlysta pen

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON – Multipakning indeholdende 12 fyldte penne (3 pakninger á 4 fyldte penne) – med blue box**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 200 mg belimumab

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Multipakning indeholdende 12 fyldte penne (3 pakninger á 4 fyldte penne).  
Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP



<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/11/700/005

<b>13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER</b>
--

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

benlysta pen

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC

SN

NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON – FYLDT PEN – Multipakning indeholdende 12 fyldte penne (3 pakninger á 4 fyldte penne) – uden blue box**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 200 mg belimumab

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

4 fyldte penne. Del af multipakning.

Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER</b>
--

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

benlysta pen

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET PÅ FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Benlysta 200 mg injektionsvæske

belimumab

s.c.

Subkutan

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON – FYLDT(E) INJEKTIONSSPRØJTE(R)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg belimumab

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

TRYK HER FOR AT ÅBNE

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/006 1 fyldt injektionssprøjte

EU/1/11/700/007 4 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

benlysta injektionssprøjte

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

<b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER</b> <b>ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE</b>
---

<b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)</b>
---

Benlysta 200 mg

belimumab.

s.c.

<b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b>
---------------------------------

<b>3. UDLØBSDATO</b>
----------------------

EXP

<b>4. BATCHNUMMER</b>
-----------------------

Lot

<b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b>
---

1 ml

<b>6. ANDET</b>
-----------------

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON - HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 120 mg belimumab (80 mg/ml efter rekonstitution)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), saccharose, polysorbat 80

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/001

**13. BATCHNUMMER, DONATION OG PRODUKTKODER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

belimumab

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

120 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON - HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

belimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 400 mg belimumab (80 mg/ml efter rekonstitution)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), saccharose, polysorbat 80

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/700/002

**13. BATCHNUMMER, DONATION OG PRODUKTKODER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

belimumab

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

400 mg

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen belimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Benlysta
3. Sådan skal du tage Benlysta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger  
Trinvis vejledning for brug af fyldt pen

#### 1. Virkning og anvendelse

**Benlysta som indsprøjtning under huden er et lægemiddel, der anvendes til behandling af lupus** (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne (18 år og ældre), der har en meget aktiv sygdom til trods for standardbehandling. Benlysta anvendes også i kombination med andre lægemidler til behandling af voksne med aktiv lupus nefritis (lupus-relateret nyrebetændelse).

Lupus er en sygdom, hvor immunsystemet (systemet, der bekæmper infektioner) angriber dine egne celler og væv, hvilket medfører betændelsestilstande og organskade. Sygdommen kan påvirke næsten alle organer i kroppen, og det menes, at en type hvide blodlegemer, som kaldes B-celler, er involveret.

Benlysta indeholder **belimumab** (et monoklonalt antistof). Benlysta nedsætter mængden af B-celler i dit blod ved at hindre virkningen af et protein, der kaldes BLyS, som får B-cellerne til at leve længere. Personer med lupus har et højt niveau af BLyS i blodet.

Du vil få Benlysta sammen med din sædvanlige lupus-behandling.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Benlysta

##### Tag ikke Benlysta

- hvis du er **allergisk** over for belimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Benlysta (angivet i punkt 6).

➔ **Tal med lægen**, hvis dette kan gælde for dig.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Benlysta:

- hvis du har en nuværende eller længerevarende **infektion**, eller hvis du ofte får infektioner. Lægen vil afgøre, om du må få Benlysta
- hvis du planlægger at skulle **vaccineres** eller er blevet vaccineret inden for de sidste 30 dage. Nogle vacciner bør ikke gives lige før eller under behandling med Benlysta
- hvis din lupus påvirker dit **nervesystem**
- hvis du er **hiv positiv** eller har et **lavt niveau af immunglobulin**
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller C**
- hvis du har fået en **organtransplantation** eller en **knoglemarvs- eller stamcelletransplantation**
- hvis du har haft **kræft**.
- hvis du tidligere har udviklet et **alvorligt hududslæt** eller **afskalning af huden, blærer og/eller sår i munden** efter brug af Benlysta.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

## Depression og selvmord

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, herunder selvmord under behandling med Benlysta. Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft disse lidelser. Hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på noget tidspunkt:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

Hvis du føler dig deprimeret eller tænker på at skade dig selv eller begå selvmord, kan det hjælpe at tale med et familiemedlem eller en god ven og bede dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem fortælle dig, hvis de bliver bekymrede over ændringer i dit humør eller opførsel.

## Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret i forbindelse med brug af Benlysta.

➔ **Stop med at tage Benlysta og søg staks læge, hvis du oplever nogle af de symptomer, der er beskrevet i punkt 4.**

## Vær opmærksom på vigtige symptomer

Personer, der tager lægemidler, som påvirker deres immunsystem, kan have højere risiko for infektioner, herunder en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

➔ **Læs informationen "Forhøjet risiko for hjerneinfektion" i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal du og din læge notere Benlystas batchnummer. Det anbefales, at du skriver dette ned, hvis du bliver spurgt til det i fremtiden.

## Børn og unge

Giv ikke Benlysta som indsprøjtning under huden til børn og unge under 18 år.

## Brug af andre lægemidler sammen med Benlysta

**Fortæl det altid til lægen**, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du bliver behandlet med lægemidler, der påvirker dit immunsystem, herunder alle typer lægemidler, der påvirker dine B-celler (til behandling af kræft eller betændelsestilstande).

Brug af disse typer lægemidler i kombination med Benlysta kan svække dit immunsystem. Dette kan øge din risiko for at udvikle en alvorlig infektion.



## Graviditet og amning

### Prævention til kvinder i den fødedygtige alder

- **Brug sikker prævention**, så længe du er i behandling med Benlysta og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

## Graviditet

### Benlysta frarådes, hvis du er gravid.

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Lægen vil afgøre, om du kan tage Benlysta.
- Fortæl det til lægen, **hvis du bliver gravid**, mens du er i behandling med Benlysta.

## Amning

**Fortæl det til lægen, hvis du ammer.** Det er sandsynligt, at Benlysta går over i modermælken. Lægen vil drøfte med dig, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta, mens du ammer, eller om du skal stoppe med at amme.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Benlysta kan have bivirkninger, der påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### Vigtig information om indholdet i Benlysta

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23) mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## 3. Sådan skal du tage Benlysta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Benlysta skal injiceret under din hud på samme ugedag hver uge.

### Hvor meget skal du tage

#### Voksne (18 år og ældre)

*Systemisk lupus erythematosus (SLE)*

**Den anbefalede dosis er 200 mg** (hele indholdet af én pen) én gang om ugen.

*Lupus nefritis*

**Den anbefalede dosis kan variere.** Din læge vil ordinere den korrekte dosis for dig, som er enten:

- en dosis på 200 mg (hele indholdet af en injektionspen) én gang ugentligt.

eller

- en dosis på 400 mg (hele indholdet af to injektionspenne på én dag) én gang ugentligt i 4 uger.  
Efterfølgende er den anbefalede dosis 200 mg (hele indholdet af en injektionspen) én gang ugentligt.

### Hvis du ønsker at ændre din ugentlige dosisdag

Du kan tage en dosis på den nye dag (også selvom det er mindre end en uge siden den sidste dosis). Du skal fortsætte med den nye ugentlige rutine fra den dag.

### **Injicering af Benlysta**

Din læge eller sygeplejerske vil vise dig eller dit plejepersonale, hvordan du skal injicere Benlysta. Din første injektion med Benlysta fyldt pen vil blive overvåget af din læge eller sygeplejerske. Efter du er trænet i at bruge pennen, kan din læge eller sygeplejerske beslutte, at du selv kan injicere, eller at dit plejepersonale kan give dig det. Din læge eller sygeplejerske vil også fortælle dig om, hvilke tegn og symptomer, du skal være opmærksom på, når du tager Benlysta, da alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme (se ”Allergiske reaktioner” i punkt 4).

Du skal injicere Benlysta under huden på maven eller på låret.

Benlysta subkutan injektion må ikke injiceres i en vene (*intravenøst*).

Instruktioner for brug af den fyldte pen er angivet til slut i denne indlægsseddel.

### **Hvis du har taget for meget Benlysta**

Hvis du har taget for meget Benlysta, skal du omgående kontakte din læge eller sygeplejerske, som vil undersøge dig for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle disse symptomer. Hvis det er muligt, skal du vise dem pakningen eller denne indlægsseddel.

### **Hvis du har glemt at tage Benlysta**

Injicér den glemte dosis, så snart du husker det. Fortsæt med din normale ugentlige rutine eller start en ny ugentlig rutine fra den dag, du injicerede den glemte dosis.

Hvis du først opdager, at du har glemt en dosis, når det er tid til næste dosis, skal du blot injicere næste dosis som planlagt.

### **Ophør af behandlingen med Benlysta**

Lægen vil afgøre, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Stop med at tage Benlysta og søg staks læge**, hvis du oplever nogle af følgende symptomer på en alvorlig hudreaktion:

- rødtligt mønster på kroppen, hvor mønstret ligner skydeskiver eller er runde, ofte med en blære i midten, afskalning af huden, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan være ledsaget af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheden af disse bivirkninger er rapportet som ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### **Allergiske reaktioner – søg omgående lægehjælp**

Benlysta kan forårsage en injektionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion). Disse er almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). De kan i nogle tilfælde være alvorlige (ikke almindelige, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) og kan blive livstruende. Disse alvorlige reaktioner forekommer med større sandsynlighed på dagen for din første eller din anden behandling med Benlysta men kan være forsinkede og forekomme flere dage senere.

**Du skal omgående fortælle det til lægen eller sygeplejersken eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital, hvis du får nogen af følgende symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller injektionsrelateret reaktion:**

- hævelse af ansigtet, læberne, munden eller tungen
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller åndenød
- udslæt
- kløende, hævede områder eller nældefeber.

I sjældne tilfælde kan også mindre alvorlige bivirkninger optræde senere med Benlysta, generelt 5 til 10 dage efter du har fået en injektion. Bivirkningerne kan omfatte symptomer, såsom udslæt, kvalme, træthed, muskelsmerter, hovedpine eller hævelser i ansigtet.

**Hvis du oplever disse symptomer, især hvis du oplever en kombination af disse symptomer:**

➔ **Fortæl det til lægen eller en sygeplejerske.**

### **Infektioner**

Benlysta kan øge din risiko for at få infektioner, herunder blærebetændelse og luftvejsinfektioner. Disse er meget almindelige og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer. Enkelte infektioner kan være alvorlige og kan i sjældne tilfælde være dødelige.

**Hvis du får nogle af følgende symptomer på en infektion:**

- feber og/eller kuldegysninger
- hoste, vejrtrækningsbesvær
- diarré, opkast
- brændende fornemmelse ved vandladning; hyppig vandladning
- varm, rød eller smertefuld hud eller sår på din krop.

➔ **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken.**

### **Depression og selvmord**

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg under behandling med Benlysta. Depression kan påvirke op til 1 ud af 10 personer, selvmordstanker og selvmordsforsøg kan påvirke op til 1 ud af 100 personer. Hvis du føler dig deprimeret, har tanker om at skade dig selv eller har andre foruroligende tanker eller hvis du er deprimeret og opdager at du får det værre eller udvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

### **Forhøjet risiko for hjerneinfektion**

Lægemidler, som svækker dit immunsystem, såsom Benlysta, kan øge din risiko for at få en sjælden, men alvorlig og livstruende hjerneinfektion kaldet *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

**Symptomerne på PML inkluderer:**

- hukommelsestab
- besvær med at tænke
- besvær med at tale eller gå
- synstab.

➔ **Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogle af disse symptomer eller lignende problemer, der har varet flere dage.**

Hvis du allerede havde disse symptomer, før du begyndte behandlingen med Benlysta:

➔ **Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen ændring i disse symptomer.**

### **Andre mulige bivirkninger:**

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- infektioner forårsaget af bakterier (se "Infektioner" ovenfor).

#### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- høj temperatur eller feber
- reaktioner på injektionsstedet, som f.eks. udslæt, rødmen, kløe eller hævelse af huden, hvor du har injiceret Benlysta
- kløende, hævet udslæt (nældefeber), hududslæt
- lavt antal hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- infektion i næsen, halsen eller maven
- smerter i hænder eller fødder

- migræne
- kvalme, diarré.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

En enkelt Benlysta fyldt pen kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i højst 12 timer – så længe, den er beskyttet mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet **skal den anvendes inden for 12 timer eller kasseres**.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Benlysta indeholder:

- Aktivt stof: belimumab.  
Hver 1 ml fyldt pen indeholder 200 mg belimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se 'vigtig information om indholdet i Benlysta' i punkt 2 for mere information.

### Udseende og pakningsstørrelser

Benlysta er en farveløs til svagt gullig opløsning i en 1 ml fyldt pen til engangsbrug.

Tilgængelig i pakningsstørrelser á 1 eller 4 fyldte penne i hver pakning og multipakning indeholdende 12 fyldte penne (3 pakninger á 4 fyldte penne).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Irland

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

## Trinvis vejledning for brug af fyldt pen

### Ugentlig

Følg disse instruktioner for korrekt brug af den fyldte pen. Hvis du ikke følger disse instruktioner kan det påvirke den tiltænkte funktion af den fyldte pen. Du skal desuden trænes i at bruge den fyldte pen.

Benlysta skal **udelukkende injiceres under huden** (*subkutan*).

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal du og din læge notere Benlystas batchnummer. Det anbefales at du skriver dette ned, hvis du bliver spurgt til det i fremtiden.

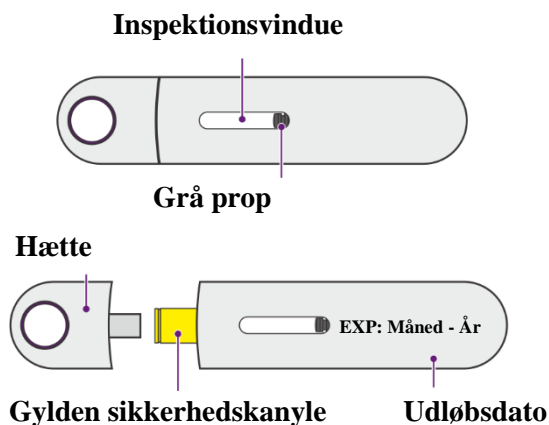
### Opbevaring

- Opbevares på køl indtil 30 minutter før brug
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
- Opbevares utilgængeligt for børn.
- **Må ikke** nedfryses.
- **Må ikke** bruges, hvis den har stået uden for køleskab i mere end 12 timer.

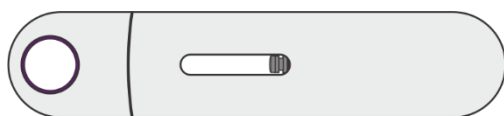
### Advarsler

- Den fyldte pen må kun bruges én gang og derefter kasseres.
- **Du må ikke** dele din Benlysta fyldte pen med andre personer.
- **Må ikke** rystes.
- **Må ikke** bruges, hvis den er blevet tabt på et hårdt underlag.
- **Du må først** fjerne hættten umiddelbart før injektionen.

### Benlysta fyldt pen, enkeltdele



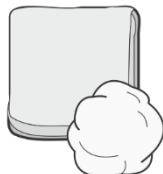
## Dele du skal bruge til injektionen



**Benlysta fyldt pen**



**Renseserviet**  
(ikke inkluderet)



**Gaze eller vattot**  
(ikke inkluderet)

### 1. Saml og kontroller delene

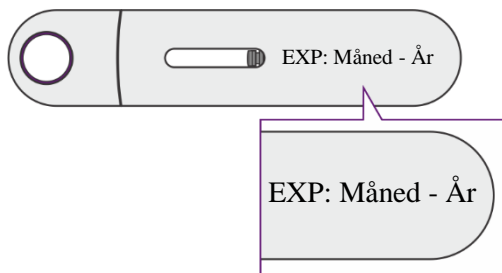
#### Saml delene

- Fjern én forsegleet pakning/bakke indeholdende en fyldt pen fra køleskabet.
- Find en behagelig, veloplyst og ren overflade og placer følgende inden for rækkevidde:
  - Benlysta fyldt pen
  - renseserviet (ikke inkluderet i pakningen)
  - gaze eller en vattot (ikke inkluderet i pakningen)
  - en beholder med tætsluttende låg til kassering af pennen (ikke inkluderet i pakningen)
- **Du må ikke** foretage injektionen, hvis du ikke har alle de anførte dele.

#### Tjek udløbsdatoen

- Fjern beskyttelsesfilmen fra bakken og tag den fyldte pen ud.
- Tjek udløbsdatoen på den fyldte pen (*Figur 1*).

**Figur 1**



- **Du må ikke** bruge pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet.



## 2. Forbered og inspicer den fyldte pen

### Lad pennen opnå stuetemperatur

- Lad pennen ligge ved stuetemperatur i 30 minutter (*Figur 2*). Injicering af kold Benlysta kan tage længere tid og kan være ubehageligt.

*Figur 2*



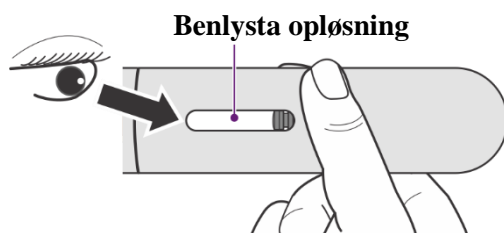
- **Du må ikke** opvarme pennen på anden måde. Du må f.eks. ikke opvarme den i en mikrobølgeovn, i varmt vand eller i direkte sollys.
- **Du må ikke** fjerne hættten endnu.

### Inspicer Benlysta-opløsningen

- Kig i inspektionsvinduet for at sikre, at farven på Benlysta-opløsningen er farveløs til svagt gullig (*Figur 3*).

Det er normalt at se en eller flere luftbobler i opløsningen.

*Figur 3*



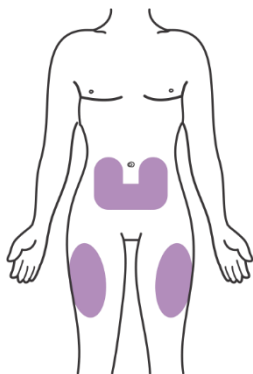
- **Du må ikke** bruge pennen, hvis opløsningen ser grumset eller misfarvet ud, eller indeholder partikler.

### 3. Udvælg og rens injektionsstedet

#### Udvælg injektionsstedet

- Udvælg et injektionssted (maven eller låret) som vist i *Figur 4*.

*Figur 4*

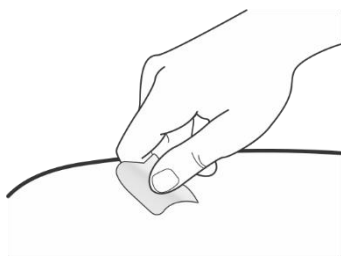


- Hvis det kræver 2 injektioner for at opnå din fulde dosis, skal injektionerne gives mindst 5 cm fra hinanden, hvis de gives på samme sted.
- **Du må ikke** injicere på præcist samme sted hver gang. Dette er for at undgå, at din hud bliver hård.
- **Du må ikke** injicere i områder, hvor huden er øm, med blå mærker, rød eller hård.
- **Du må ikke** injicere inden for et område på 5 cm fra navlen.

#### Rens injektionsstedet

- Vask dine hænder
- Rens injektionsstedet ved at tørre det med en renseserviet (*Figur 5*). Lad huden lufttørre.

*Figur 5*



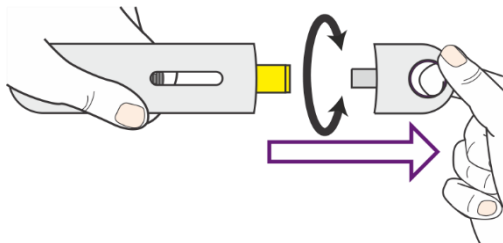
- **Du må ikke** røre området igen, før du giver injektionen.

#### 4. Forbered injektionen

##### Fjern hættten

- Du må ikke fjerne hættten før umiddelbart inden injektionen.
- Fjern hættten ved at trække eller dreje den af. Hættten kan drejes af både med eller mod uret (*Figur 6*).

*Figur 6*

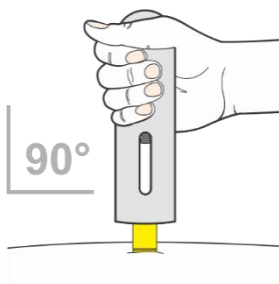


- Du må ikke sætte hættten på pennen igen.

##### Placer pennen

- Hold pennen bekvemt, så du kan se inspektionsvinduet. Dette er vigtigt, så du kan se, at en fuld dosis bliver givet (*Figur 7*).

*Figur 7*



- Om nødvendigt kan du gøre injektionsstedet mere fast ved at trække eller strække huden.
- Placer pennen direkte over injektionsstedet (i en vinkel på 90 grader). Vær opmærksom på, at den gyldne sikkerhedskanyle står fladt mod huden.

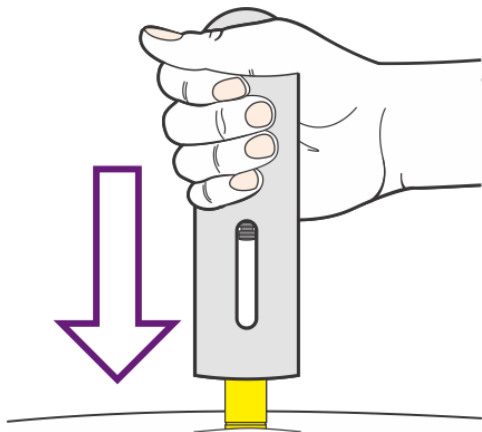
## 5. Injicer Benlysta

### Påbegynd injektionen

- Pres pennen med fast hånd hele vejen ned mod injektionsstedet og hold den der (*Figur 8*).

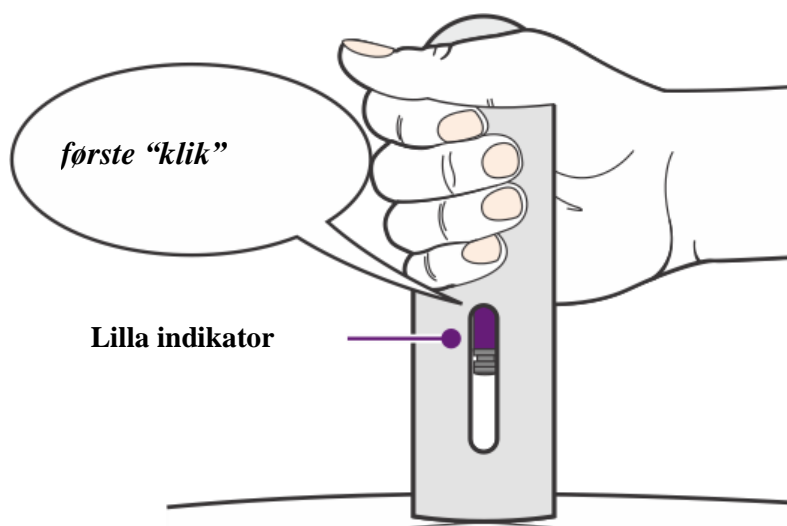
Dette vil injicere kanylen og begynde injektionen.

*Figur 8*



Du kan høre et første ”klik”, når injektionen begynder. Du vil se, at den lille indikator bevæger sig ned gennem inspektionsvinduet (*Figur 9*).

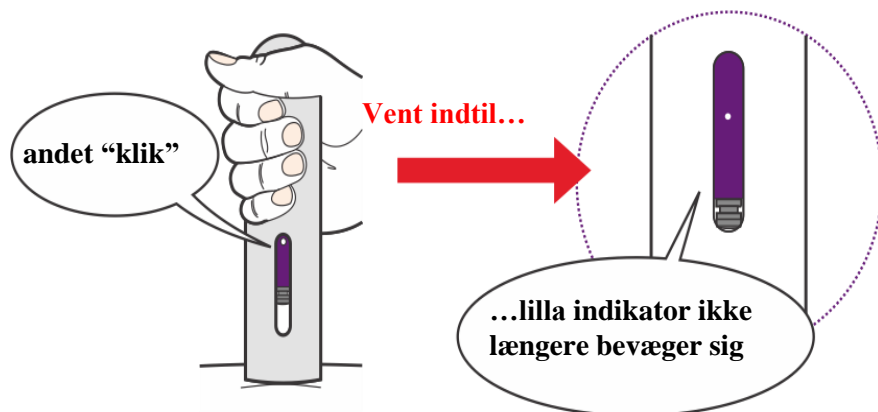
*Figur 9*



## Færdiggør injektionen

Du skal blive ved med at holde pennen nede, indtil den lille indikator ikke længere bevæger sig. Du kan måske høre det andet ”klik” få sekunder før, den lille indikator ikke længere bevæger sig (*Figur 10*).

*Figur 10*



Injektionen kan tage op til 15 sekunder at færdiggøre.

- Når injektionen er færdig, skal du løfte pennen væk fra injektionsstedet.

## 6. Kassér og undersøg

### Kassér den brugte pen

- Du må ikke sætte hættten på pennen igen.
- Kassér den brugte pen og hætte i en beholder med tætsluttende låg.
- Spørg din læge eller på apoteket, hvordan du skal bortskaffe den brugte pen eller beholder med brugte penne.
- **Du må ikke** smide den brugte pen eller en beholder med brugte penne i skraldespanden.

### Undersøg injektionsstedet

Der kan forekomme en lille smule blod på injektionsstedet.

- Om nødvendigt kan du presse en vattot eller gaze på injektionsstedet.
- **Du må ikke** gnide på injektionsstedet.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Benlysta 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte belimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
  2. Det skal du vide, før du begynder at tage Benlysta
  3. Sådan skal du tage Benlysta
  4. Bivirkninger
  5. Opbevaring
  6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Trinvis vejledning for brug af fyldt injektionssprøjte

#### 1. Virkning og anvendelse

**Benlysta som injektion under huden er et lægemiddel, der anvendes til behandling af lupus** (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne (18 år og ældre), der har en meget aktiv sygdom til trods for standardbehandling. Benlysta anvendes også i kombination med andre lægemidler til behandling af voksne med aktiv lupus nefritis (lupus-relateret nyrebetændelse).

Lupus er en sygdom, hvor immunsystemet (systemet, der bekæmper infektioner) angriber dine egne celler og væv, hvilket medfører betændelsestilstande og organskade. Sygdommen kan påvirke næsten alle organer i kroppen, og det menes, at en type hvide blodlegemer, som kaldes B-celler, er involveret.

Benlysta indeholder **belimumab** (et monoklonalt antistof). Benlysta nedsætter mængden af B-celler i dit blod ved at hindre virkningen af et protein, der kaldes BlyS, som får B-cellerne til at leve længere. Personer med lupus har et højt niveau af BlyS i blodet.

Du vil få Benlysta sammen med din sædvanlige lupus-behandling.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Benlysta

##### Tag ikke Benlysta

- hvis du er **allergisk** over for belimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Benlysta (angivet i punkt 6).

➔ **Tal med lægen**, hvis dette kan gælde for dig.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Benlysta:

- hvis du har en nuværende eller længerevarende **infektion**, eller hvis du ofte får infektioner. Lægen vil afgøre, om du må få Benlysta
- hvis du planlægger at skulle **vaccineres** eller er blevet vaccineret inden for de sidste 30 dage. Nogle vacciner bør ikke gives lige før eller under behandling med Benlysta
- hvis din lupus påvirker dit **nervesystem**
- hvis du er **hiv positiv** eller har et **lavt niveau af immunglobulin**
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller C**
- hvis du har fået en **organtransplantation** eller en **knoglemarvs- eller stamcelletransplantation**
- hvis du har haft **kræft**.
- hvis du tidligere har udviklet et **alvorligt hududslæt** eller **afskalning af huden, blærer og/eller sår i munden** efter brug af Benlysta.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

## Depression og selvmord

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, herunder selvmord under behandling med Benlysta. Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft disse lidelser. Hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på noget tidspunkt:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

Hvis du føler dig deprimeret eller tænker på at skade dig selv eller begå selvmord, kan det hjælpe at tale med et familiemedlem eller en god ven og bede dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem fortælle dig, hvis de bliver bekymrede over ændringer i dit humør eller opførsel.

## Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret i forbindelse med brug af Benlysta.

➔ **Stop med at tage Benlysta og søg staks læge, hvis du oplever nogle af de symptomer, der er beskrevet i punkt 4.**

## Vær opmærksom på vigtige symptomer

Personer, der tager lægemidler, som påvirker deres immunsystem, kan have højere risiko for infektioner, herunder en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

➔ **Læs informationen "Forhøjet risiko for hjerneinfektion" i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal du og din læge notere Benlystas batchnummer. Det anbefales at du skriver dette ned, hvis du bliver spurgt til det i fremtiden.

## Børn og unge

Giv ikke Benlysta som injektion under huden til børn og unge under 18 år.

## Brug af andre lægemidler sammen med Benlysta

**Fortæl det altid til lægen**, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemiddel.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du bliver behandlet med lægemidler, der påvirker dit immunsystem, herunder alle typer lægemidler, der påvirker dine B-celler (til behandling af kræft eller betændelsestilstande).

Brug af disse typer lægemidler i kombination med Benlysta kan svække dit immunsystem. Dette kan øge din risiko for at udvikle en alvorlig infektion.

## Graviditet og amning

### Prævention til kvinder i den fødedygtige alder

- **Brug sikker prævention**, så længe du er i behandling med Benlysta og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

### Graviditet

#### Benlysta frarådes, hvis du er gravid.

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Lægen vil afgøre, om du kan tage Benlysta.
- Fortæl det til lægen, **hvis du bliver gravid**, mens du er i behandling med Benlysta.

### Amning

**Fortæl det til lægen, hvis du ammer.** Det er sandsynligt, at Benlysta går over i modermælken. Lægen vil drøfte med dig, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta, mens du ammer, eller om du skal stoppe med at amme.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Benlysta kan have bivirkninger, der påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### Vigtig information om indholdet i Benlysta

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23) mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## 3. Sådan skal du tage Benlysta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Benlysta skal injiceret under din hud på samme ugedag hver uge.

### Hvor meget skal du tage

#### Voksne (18 år og ældre)

*Systemisk lupus erythematosus (SLE)*

**Den anbefalede dosis er 200 mg** (hele indholdet af én injektionssprøjte) én gang om ugen.

*Lupus nefritis*

**Den anbefalede dosis kan variere.** Din læge vil ordinere den korrekte dosis for dig, som er enten:

- en dosis på 200 mg (komplet indholdet af en injektionssprøjte) én gang ugentligt.

eller

- en dosis på 400 mg (hele indholdet af to injektionssprøjter på én dag) én gang ugentligt i 4 uger. Efterfølgende er den anbefalede dosis 200 mg (hele indholdet af en injektionssprøjte) én gang ugentligt.

#### Hvis du ønsker at ændre din ugentlige dosisdag

Du kan tage en dosis på den nye dag (også selvom det er mindre end en uge siden den sidste dosis). Du skal fortsætte med den nye ugentlige rutine fra den dag.



### **Injicering af Benlysta**

Din læge eller sygeplejerske vil vise dig eller dit plejepersonale, hvordan du skal injicere Benlysta. Din første injektion med Benlysta fyldt injektionssprøjte vil blive overvåget af din læge eller sygeplejerske. Efter du er trænet i at bruge injektionssprøjten, kan din læge eller sygeplejerske beslutte, at du selv kan injicere, eller at dit plejepersonale kan give dig det. Din læge eller sygeplejerske vil også fortælle dig om, hvilke tegn og symptomer, du skal være opmærksom på, når du tager Benlysta, da alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme (se "*Allergiske reaktioner*" i punkt 4).

Du skal injicere Benlysta under huden på maven eller på låret.

Benlysta subkutan injektion må ikke injiceres i en vene (*intravenøst*).

Instruktioner for brug af den fyldte injektionssprøjte er angivet til slut i denne indlægsseddel.

### **Hvis du har taget for meget Benlysta**

Hvis du har taget for meget Benlysta, skal du omgående kontakte din læge eller sygeplejerske, som vil undersøge dig for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle disse symptomer. Hvis det er muligt, skal du vise dem pakningen eller denne indlægsseddel.

### **Hvis du har glemt at tage Benlysta**

Injicér den glemte dosis, så snart du husker det. Fortsæt med din normale ugentlige rutine eller start en ny rutine fra den dag, du injicerede den glemte dosis.

Hvis du først opdager, at du har glemt en dosis, når det er tid til næste dosis, skal du blot injicere næste dosis som planlagt. Det er ikke nødvendigt at injicere to doser den samme dag.

### **Ophør af behandlingen med Benlysta**

Lægen vil afgøre, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Stop med at tage Benlysta og søg staks læge** hvis du oplever nogle af følgende symptomer på en alvorlig hudreaktion:

- rødtligt mønster på kroppen, hvor mønstret ligner skydeskiver eller er runde, ofte med en blære i midten, afskalning af huden, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan være ledsaget af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheden af disse bivirkninger er rapportet som ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### **Allergiske reaktioner – søg omgående lægehjælp**

Benlysta kan forårsage en injektionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion). Disse er almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). De kan i nogle tilfælde være alvorlige (ikke almindelige, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) og kan blive livstruende. Disse alvorlige reaktioner forekommer med større sandsynlighed på dagen for din første eller din anden behandling med Benlysta men kan være forsinkede og forekomme flere dage senere.

**Du skal omgående fortælle det til lægen eller sygeplejersken eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital, hvis du får nogen af følgende symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller injektionsrelateret reaktion:**

- hævelse af ansigtet, læberne, munden eller tungen
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller åndenød
- udslæt
- kløende, hævede områder eller nældefeber.

I sjældne tilfælde kan også mindre alvorlige bivirkninger optræde senere med Benlysta, generelt 5 til 10 dage efter du har fået en injektion. Bivirkningerne kan omfatte symptomer, såsom udslæt, kvalme, træthed, muskelsmerter, hovedpine eller hævelser i ansigtet.

**Hvis du oplever disse symptomer**, især hvis du oplever en kombination af disse symptomer:

➔ **Fortæl det til lægen eller en sygeplejerske.**

### **Infektioner**

Benlysta kan øge din risiko for at få infektioner, herunder blærebetændelse og luftvejsinfektioner. Disse er meget almindelige og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer. Enkelte infektioner kan være alvorlige og kan i sjældne tilfælde være dødelige.

**Hvis du får nogle af følgende symptomer på en infektion:**

- feber og/eller kuldegysninger
- hoste, vejrtrækningsbesvær
- diarré, opkast
- brændende fornemmelse ved vandladning; hyppig vandladning
- varm, rød eller smertefuld hud eller sår på din krop.

➔ **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken.**

### **Depression og selvmord**

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg under behandling med Benlysta. Depression kan påvirke op til 1 ud af 10 personer, selvmordstanker og selvmordsforsøg kan påvirke op til 1 ud af 100 personer. Hvis du føler dig deprimeret, har tanker om at skade dig selv eller har andre foruroligende tanker eller hvis du er deprimeret og opdager at du får det værre eller udvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

### **Forhøjet risiko for hjerneinfektion**

Lægemidler, som svækker dit immunsystem, såsom Benlysta, kan øge din risiko for at få en sjælden, men alvorlig og livstruende hjerneinfektion kaldet *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

**Symptomerne på PML inkluderer:**

- hukommelsestab
- besvær med at tænke
- besvær med at tale eller gå
- synstab.

➔ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du har nogle af disse symptomer eller lignende problemer, der har varet flere dage.

Hvis du allerede havde disse symptomer, før du begyndte behandlingen med Benlysta:

➔ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker nogen ændring i disse symptomer.

### **Andre mulige bivirkninger:**

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- infektioner forårsaget af bakterier (se "Infektioner" ovenfor).

#### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- høj temperatur eller feber
- reaktioner på injektionsstedet, som f.eks. udslæt, rødmen, kløe eller hævelse af huden, hvor du har injiceret Benlysta
- kløende, hævet udslæt (nældefeber), hududslæt
- lavt antal hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- infektion i næsen, halsen eller maven
- smerter i hænder eller fødder

- migræne
- kvalme, diarré.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

En enkelt Benlysta injektionssprøjte kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i højst 12 timer – så længe, den er beskyttet mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet **skal den anvendes inden for 12 timer eller kasseres**.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddeler i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Benlysta indeholder:

- Aktivt stof: belimumab.  
Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg belimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochlorid, polysorbat 80, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se 'Vigtig information om indholdet i Benlysta' i punkt 2 for mere information.

### Udseende og pakningsstørrelser

Benlysta er en farveløs til svagt gullig opløsning i en 1 ml fyldt injektionssprøjte med fast kanyle til engangsbrug.

Tilgængelig i pakningsstørrelser á 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter i hver pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

## Trinvis vejledning for brug af fyldt injektionssprøjte

### Ugentlig

Du skal følge disse instruktioner for korrekt brug af den fyldte injektionssprøjte. Hvis du ikke følger disse instruktioner kan det påvirke den tiltænkte funktion af den fyldte injektionssprøjte. Du skal desuden trænes i at bruge den fyldte injektionssprøjte.

Benlysta skal **udelukkende injiceres under huden** (*subkutan*).

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal du og din læge notere Benlystas batchnummer. Det anbefales at du skriver dette ned, hvis du bliver spurgt til det i fremtiden.

### Opbevaring

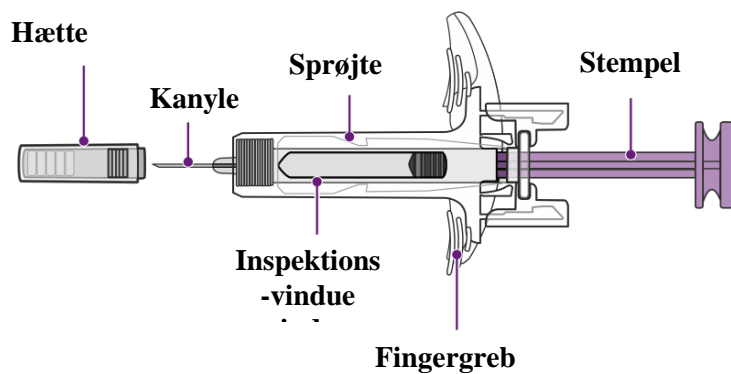
- Opbevares på køl indtil 30 minutter før brug
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
- Opbevar utilgængeligt for børn.
- **Må ikke** nedfryses.
- **Må ikke** bruges, hvis den har stået uden for køleskab i mere end 12 timer.

### Advarsler

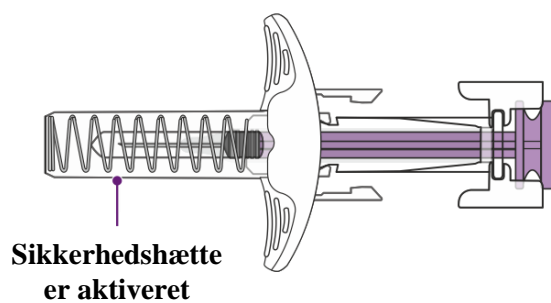
- Den fyldte injektionssprøjte må kun bruges én gang og derefter kasseres.
- **Du må ikke** dele din Benlysta fyldte injektionssprøjte med andre personer.
- **Må ikke** rystes.
- **Må ikke** bruges, hvis den er blevet tabt på et hårdt underlag.
- **Du må først** fjerne hættten umiddelbart før injektionen.

## Benlysta fyldt injektionssprøjte, enkeltdele

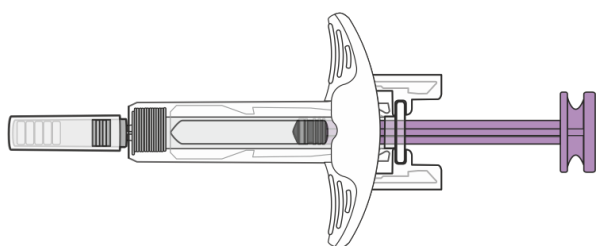
### *Før brug*



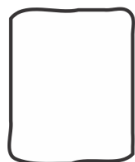
### *Efter brug – kanylen er beskyttet af en sikkerhedshætte*



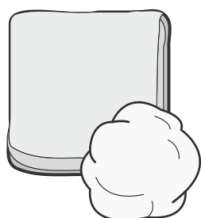
## Dele du skal bruge til injektionen



**Benlysta fyldt injektionssprøjte**



**Renseserviet**  
(ikke inkluderet)



**Gaze eller vattot**  
(ikke inkluderet)

## 1. Saml og kontroller delene

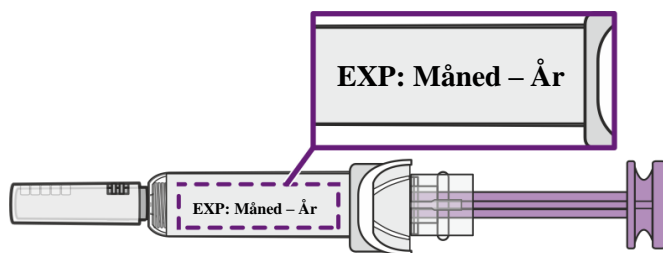
### Saml delene

- Fjern én forseget pakning/bakke indeholdende en fyldt injektionssprøjte fra køleskabet.
- Find en behagelig, veloplyst og ren overflade og placer følgende inden for rækkevidde:
  - Benlysta fyldt injektionssprøjte
  - renseserviet (ikke inkluderet i pakningen)
  - gaze eller en vattot (ikke inkluderet i pakningen)
  - beholder med tætsluttende låg til kassering af injektionssprøjten (ikke inkluderet i pakningen).
- **Du må ikke** foretage injektionen, hvis du ikke har alle de anførte dele.

### Tjek udløbsdatoen

- Fjern beskyttelsesfilmen fra bakken og tag den fyldte injektionssprøjte ud ved at holde på midten af sprøjten.
- Tjek udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjte (*Figur 1*).

*Figur 1*



- **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet.



## 2. Forbered og inspicer den fyldte injektionssprøjte

### Lad injektionssprøjten opnå stuetemperatur

- Lad injektionssprøjten ligge ved stuetemperatur i 30 minutter (*Figur 2*). Injicering af kold Benlysta kan tage længere tid og kan være ubehageligt.

*Figur 2*



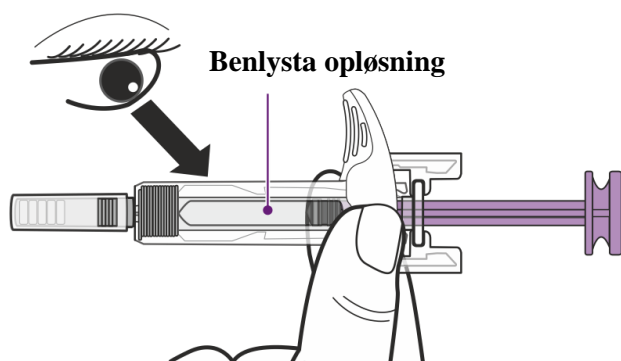
- **Du må ikke** opvarme injektionssprøjten på anden måde. Du må f.eks. ikke opvarme den i en mikrobølgeovn, i varmt vand eller i direkte sollys.
- **Du må ikke** fjerne hættten endnu.

### Inspicer Benlysta-opløsningen

- Kig i inspektionsvinduet for at sikre at farven på Benlysta-opløsningen er farveløs til svagt gullig (*Figur 3*).

Det er normalt at se en eller flere luftbobler i opløsningen.

*Figur 3*



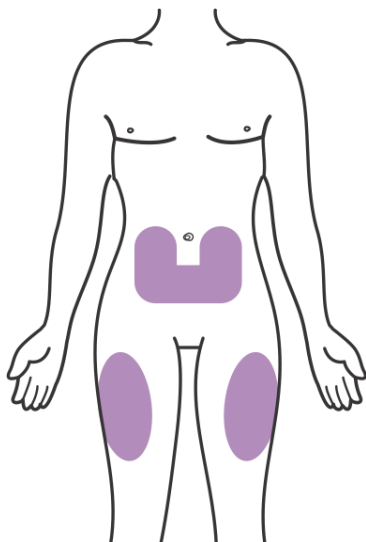
- **Du må ikke** bruge injektionssprøjten, hvis opløsningen ser grumset eller misfarvet ud, eller indeholder partikler.

### 3. Udvælg og rens injektionsstedet

#### Udvælg injektionsstedet

- Udvælg et injektionssted (maven eller låret) som vist i *Figur 4*.

*Figur 4*

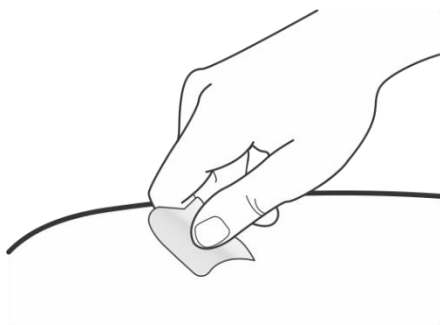


- Hvis det kræver 2 injektioner for at opnå komplet dosis, administrer da injektionerne mindst 5 cm fra hinanden, hvis der administreres på samme sted.
- **Du må ikke** injicere på præcist samme sted hver gang. Dette er for at undgå, at din hud bliver hård.
- **Du må ikke** injicere i områder, hvor huden er øm, med blå mærker, rød eller hård.
- **Du må ikke** injicere inden for et område på 5 cm fra navlen.

#### Rens injektionsstedet

- Vask dine hænder.
- Rens injektionsstedet ved at tørre det med en renseserviet (*Figur 5*). Lad huden lufttørre.

*Figur 5*

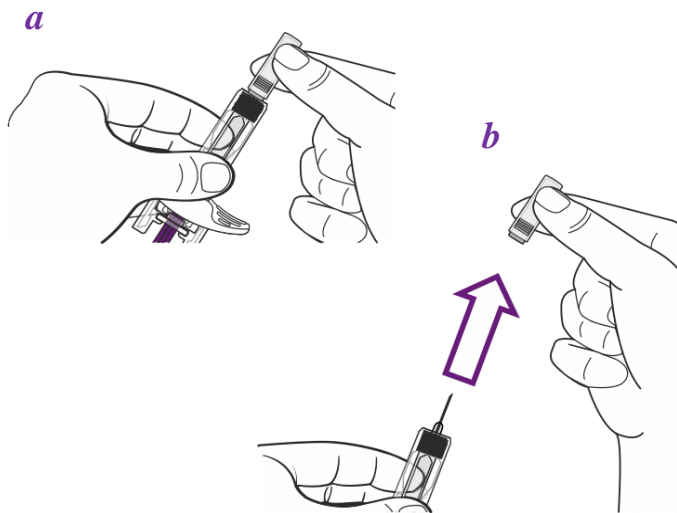


- **Du må ikke** røre området igen, før du giver injektionen.

#### 4. Forbered injektionen

- **Du må ikke** fjerne hættten før umiddelbart inden injektionen.
- Hold den fyldte injektionssprøjte på selve sprøjten og med kanylen pegende væk fra dig selv (*Figur 6a*).
- Fjern hættten ved at trække den lige af (*Figur 6b*).

*Figur 6*



Det er normalt, at der kan være en enkelt dråbe væske på kanylens spids.

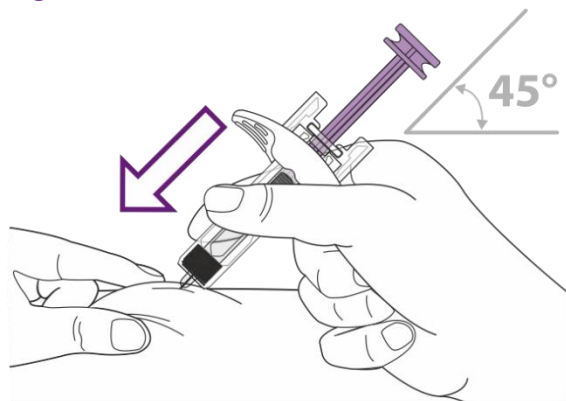
- **Du må ikke** lade kanylen røre noget.
- **Du må ikke** trykke eventuelle luftbobler ud af injektionssprøjten.
- **Du må ikke** sætte hættten på injektionssprøjten igen.

#### 5. Injicer Benlysta

##### Indfør nålen

- Hold injektionssprøjten i én hånd.
- Brug din frie hånd til forsigtigt at klemme huden omkring injektionsstedet (*Figur 7*).
- Indfør hele kanylen i det klemte hudområde let vinklet (45 grader), som hvis du kastede en dartpil.

*Figur 7*

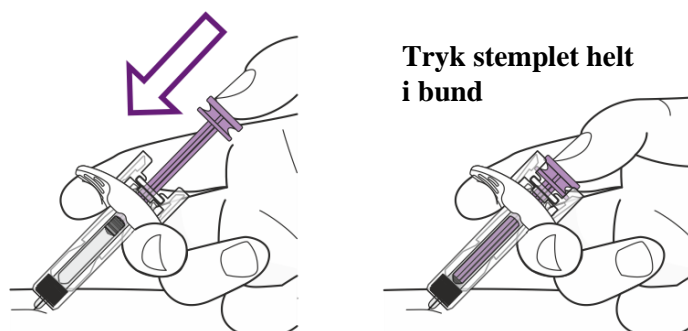


- Efter at kanylen er helt indført, skal du ikke længere klemme på huden.

## Færdiggør injektionen

- Tryk stemplet i injektionssprøjten helt ned, til hele opløsningen er injiceret (Figur 8).

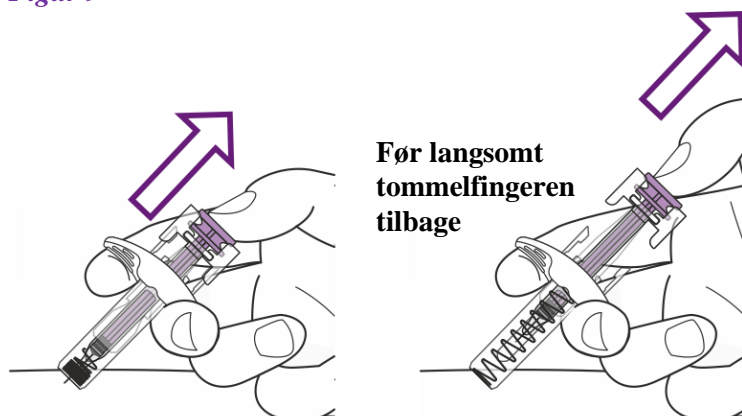
Figur 8



Samtidig med at du holder fast på injektionssprøjten, fører du langsomt din tommelfinger tilbage og tillader at stemplet trykkes ud (Figur 9).

Kanylen vil automatisk blive trukket op i sikkerhedshætten.

Figur 9



## 6. Kassér og undersøg

### Kassér den brugte injektionssprøjte

- Kassér den brugte injektionssprøjte og hætte i en beholder med tætsluttende låg.
- Spørg din læge eller på apoteket, hvordan du skal bortskaffe den brugte injektionssprøjte eller beholder med brugte injektionssprøjter.
- Du må du ikke** smide den brugte injektionssprøjte eller en beholder med brugte injektionssprøjter i skraldespanden.

### Undersøg injektionsstedet

Der kan forekomme en lille smule blod på injektionsstedet.

- Om nødvendigt kan du presse en vattot eller gaze på injektionsstedet.
- Du må ikke** gnide på injektionsstedet.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### **Benlysta 120 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** **Benlysta 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** belimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Benlysta
3. Sådan bliver du behandlet med Benlysta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

**Benlysta som en infusion er et lægemiddel, der anvendes til behandling af lupus** (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne og børn (5 år og ældre), der har en meget aktiv sygdom til trods for standardbehandling. Benlysta anvendes også i kombination med andre lægemidler til behandling af voksne med aktiv lupus nefritis (lupus relateret nyrebetændelse).

Lupus er en sygdom, hvor immunsystemet (systemet, der bekæmper infektioner) angriber dine egne celler og væv, hvilket medfører betændelsestilstande og organskade. Sygdommen kan påvirke næsten alle organer i kroppen, og det menes, at en type hvide blodlegemer, som kaldes B-celler, er involveret.

Benlysta indeholder **belimumab** (*et monoklonalt antistof*). Benlysta nedsætter mængden af B-celler i dit blod ved at hindre virkningen af et protein, der kaldes BLyS, som får B-cellerne til at leve længere. Personer med lupus har et højt niveau af BLyS i blodet.

Du vil få Benlysta sammen med din sædvanlige lupus-behandling.

#### **2. Det skal du vide, før du får Benlysta**

##### **Tag ikke Benlysta**

- hvis du er **allergisk** over for belimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Benlysta (angivet i punkt 6).

➔ **Tal med lægen**, hvis dette kan gælde for dig.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Benlysta:

- hvis du har en nuværende eller længerevarende **infektion**, eller hvis du ofte får infektioner (*se punkt 4*). Lægen vil afgøre, om du må få Benlysta
- hvis du planlægger at skulle **vaccineres** eller er blevet vaccineret inden for de sidste 30 dage. Nogle vacciner bør ikke gives lige før eller under behandling med Benlysta
- hvis din lupus **påvirker dit nervesystem**
- hvis du er **hiv positiv** eller har et **lavt niveau af immunglobulin**
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller C**
- hvis du har fået en **organtransplantation** eller en **knoglemarvs- eller stamcelletransplantation**
- hvis du har haft **kræft**.
- hvis du tidligere har udviklet et **alvorligt hududslæt** eller **afskalning af huden, blærer og/eller sår i munden** efter brug af Benlysta.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

## Depression og selvmord

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, herunder selvmord under behandling med Benlysta. Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft disse lidelser. Hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på noget tidspunkt:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

Hvis du føler dig deprimeret eller tænker på at skade dig selv eller begå selvmord, kan det hjælpe at tale med et familiemedlem eller en god ven og bede dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem fortælle dig, hvis de bliver bekymrede over ændringer i dit humør eller opførsel.

## Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er blevet rapporteret i forbindelse med brug af Benlysta.

➔ **Stop med at tage Benlysta og søg staks læge, hvis du oplever nogle af de symptomer, der er beskrevet i punkt 4.**

## Vær opmærksom på vigtige symptomer

Personer, der tager lægemidler, som påvirker deres immunsystem, kan have højere risiko for infektioner, herunder en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

➔ **Læs informationen "Forhøjet risiko for hjerneinfektion" i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

For at forbedre sporbarheden af dette lægemiddel skal du og din læge notere Benlystas batchnummer. Det anbefales at du skriver dette ned, hvis du bliver spurgt til det i fremtiden.

## Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug hos:

- børn under 5 år med SLE.
- børn og unge (under 18 år) med aktiv lupus nefritis.

## Brug af andre lægemidler sammen med Benlysta

**Fortæl det altid til lægen**, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du bliver behandlet med lægemidler, der påvirker dit immunsystem, herunder alle typer lægemidler, der påvirker dine B-celler (til behandling af kræft eller betændelsestilstande).

Brug af disse typer lægemidler i kombination med Benlysta kan svække dit immunsystem. Dette kan øge din risiko for at udvikle en alvorlig infektion.

## **Graviditet og amning**

### **Prævention til kvinder i den fødedygtige alder**

- **Brug sikker prævention**, så længe du er i behandling med Benlysta og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

## **Graviditet**

### **Benlysta frarådes, hvis du er gravid.**

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Lægen vil afgøre, om du kan få Benlysta.
- **Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Benlysta.**

## **Amning**

**Fortæl det til lægen, hvis du ammer.** Det er sandsynligt, at Benlysta går over i modermælken. Lægen vil drøfte med dig, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta, mens du ammer, eller om du skal stoppe med at amme.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Benlysta kan have bivirkninger, der påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **Vigtig information om indholdet i Benlysta**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23) mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan bliver du behandlet med Benlysta**

En sygeplejerske eller læge vil give dig Benlysta via et drop i en blodåre (intravenøs infusion) over en periode på 1 time.

### **Voksne og børn (5 år og ældre)**

Lægen vil fastlægge den rigtige dosis afhængig af din kropsvægt. Den anbefalede dosis er 10 mg for hvert kilogram (kg) kropsvægt.

Du vil normalt få Benlysta på den første behandlingsdag og herefter igen 14 og 28 dage senere. Herefter gives Benlysta normalt én gang hver 4. uge.

### **Lægemidler, der gives før en infusion**

Før du får Benlysta, kan lægen beslutte at give dig lægemidler, som hjælper med at reducere eventuelle reaktioner på infusionen. Disse lægemidler kan omfatte antihistaminer og febernedsættende lægemidler. Du vil blive overvåget nøje, og hvis du får reaktioner, vil disse blive behandlet.

### **Ophør af behandlingen med Benlysta**

Lægen vil afgøre, om du skal stoppe behandlingen med Benlysta.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Stop med at tage Benlysta og søg staks læge** hvis du oplever nogle af følgende symptomer på en alvorlig hudreaktion:

- rødtligt mønster på kroppen, hvor mønstret ligner skydeskiver eller er runde, ofte med en blære i midten, afskalning af huden, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan være ledsaget af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheden af disse bivirkninger er rapportet som ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### **Allergiske reaktioner – søg omgående lægehjælp**

Benlysta kan forårsage en infusionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion). Disse er almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). De kan i nogle tilfælde være alvorlige (ikke almindelige, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) og kan blive livstruende. Disse alvorlige reaktioner forekommer med større sandsynlighed på dagen for din første eller din anden behandling med Benlysta, men kan være forsinkede og forekomme flere dage senere.

**Du skal omgående fortælle det til lægen eller sygeplejersken eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital, hvis du får nogen af følgende symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller infusionsrelateret reaktion:**

- hævelse af ansigtet, læberne, munden eller tungen
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller åndenød
- udslæt
- kløende, hævede områder eller nældefeber.

I sjældne tilfælde kan også mindre alvorlige bivirkninger optræde senere med Benlysta, generelt 5 til 10 dage efter du har fået en infusion. Bivirkningerne kan omfatte symptomer, såsom udslæt, kvalme, træthed, muskelsmerter, hovedpine eller hævelser i ansigtet.

**Hvis du oplever disse symptomer**, især hvis du oplever en kombination af disse symptomer:

➔ **Fortæl det til lægen eller en sygeplejerske.**

### **Infektioner**

Benlysta kan øge din risiko for at få infektioner, herunder blærebetændelse og luftvejsinfektion. Yngre børn kan have en øget risiko. Disse er meget almindelige og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer. Enkelte infektioner kan være alvorlige og kan i sjældne tilfælde være dødelige.

**Hvis du får nogle af følgende symptomer på en infektion:**

- feber og/eller kuldegysninger
- hoste, vejrtrækningsbesvær
- diarré, opkast
- brændende fornemmelse ved vandladning, hyppig vandladning
- varm, rød eller smertefuld hud eller sår på din krop.

➔ **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken.**

### **Depression og selvmord**

Der har været tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg under behandling med Benlysta. Depression kan påvirke op til 1 ud af 10 personer, selvmordstanker og selvmordsforsøg kan påvirke op til 1 ud af 100 personer. Hvis du føler dig deprimeret, har tanker om at skade dig selv eller har andre foruroligende tanker eller hvis du er deprimeret og opdager at du får det værre eller udvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lægen eller tag på skadestuen med det samme.**

### **Forhøjet risiko for hjerneinfektion**

Lægemidler, som svækker dit immunsystem, såsom Benlysta, kan øge din risiko for at få en sjælden, men alvorlig og livstruende hjerneinfektion kaldet *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

**Symptomerne på PML inkluderer:**

- hukommelsestab
- besvær med at tænke



- besvær med at tale eller gå
- synstab.
  - ➔ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du har nogle af disse symptomer eller lignende problemer, der har været flere dage.

Hvis du allerede havde disse symptomer, før du begyndte behandlingen med Benlysta:

- ➔ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker nogen ændring i disse symptomer.

### Andre mulige bivirkninger:

#### Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- infektioner forårsaget af bakterier (se ”Infektioner” ovenfor).

#### Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- høj temperatur eller feber
- kløende, hævet udslæt (nældefeber), hududslæt
- lavt antal hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- infektion i næsen, halsen eller maven
- smerter i hænder eller fødder
- migræne
- kvalme, diarré.

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Benlysta indeholder:

- Aktivt stof: belimumab.  
Hvert 5 ml hætteglas indeholder 120 mg belimumab.  
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 400 mg belimumab.  
Efter rekonstitution indeholder opløsningen 80 mg belimumab pr. ml.

- Øvrige indholdsstoffer: citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), saccharose og polysorbat 80. Se 'Vigtig information om indholdet i Benlysta' i punkt 2 for yderligere information.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Benlysta er et hvidt til råhvidt pulver til opløsning til infusion. Benlysta leveres i et hætteglas af glas med en silikoniseret gummiprop og en aluminiumforsegling, der kan vippes af.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

### ***Instruktioner i brug og håndtering – rekonstitution, fortynding og administration***

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### **1) Rekonstitution af Benlysta**

Rekonstitution og fortynding skal foregå under aseptiske forhold.

Vent 10 til 15 minutter inden rekonstitution, så hætteglasset kan opnå stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

**ADVARSEL: Hætteglas med 5 ml og 20 ml skal rekonstitueres med forskellige mængder fortyndingsvæske. Se nedenfor:**

#### **120 mg hætteglas**

120 mg engangshætteglas med Benlysta skal rekonstitueres med 1,5 ml vand til injektionsvæsker, for at opnå en endelig koncentration af belimumab på 80 mg/ml.

#### **400 mg hætteglas**

400 mg engangshætteglas med Benlysta skal rekonstitueres med 4,8 ml vand til injektionsvæsker, for at opnå en endelig koncentration af belimumab på 80 mg/ml.

Mængde Benlysta	Størrelse på hætteglas	Mængde fortyndingsvæske	Endelig koncentration
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Strålen af vand til injektionsvæsker skal rettes mod siden af hætteglasset for at minimere skumdannelse. Hætteglasset roteres forsigtigt i 60 sekunder. Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) under rekonstitutionen. Roter hætteglasset forsigtigt i 60 sekunder hvert 5. minut, indtil pulveret er opløst. Hætteglasset må ikke rystes. Rekonstitution er normalt færdig i løbet af 10 til 15 minutter efter, at vandet er blevet tilsat, men det kan tage op til 30 minutter. Beskyt den rekonstituerede opløsning mod sollys.

Hvis der benyttes en mekanisk enhed til rekonstitution af Benlysta, må den ikke køre med mere end 500 rpm, og hætteglasset må ikke roteres i mere end 30 minutter.

#### **2) Før fortynding af Benlysta**

Når rekonstitutionen er færdig, skal opløsningen være opaliserende og farveløs til svagt gul samt uden partikler. Det forventes dog, at der er små luftbobler, og disse er acceptable.

#### **120 mg hætteglas**

Efter rekonstitution kan der udtages et volumen på 1,5 ml (svarende til 120 mg belimumab) fra hvert 5 ml hætteglas.

### **400 mg hætteglas**

Efter rekonstitution kan der udtages et volumen på 5 ml (svarende til 400 mg belimumab) fra hvert 20 ml hætteglas.

#### **3) Fortynding af opløsningen til infusionsvæske**

Det rekonstituerede lægemiddel fortyndes til 250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske. For patienter med en kropsvægt på 40 kg og derunder, kan infusionsposer med 100 ml af disse diluenter overvejes, såfremt den endelige koncentration af belimumab i infusionsposen ikke overstiger 4 mg/ml.

#### **5 % glucoseinjektions-/infusionsvæske er uforlignelige med Benlysta og må ikke anvendes.**

Fra en 250 ml (eller 100 ml) infusionspose eller -flaske med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske udtages og kasseres et volumen, tilsvarende det volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning, der kræves til patientens dosis. Herefter tilføres infusionsposen eller -flasken det påkrævede volumen af rekonstitueret Benlysta-opløsning. Posen eller flasken vendes forsigtigt op og ned for at blande opløsningen. Eventuel ubrugt opløsning i hætteglassene skal kasseres.

Benlysta-opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Den rekonstituerede opløsning skal, hvis den ikke bruges med det samme, beskyttes mod direkte sollys og opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C. Opløsninger fortyndet med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-lactat injektionsvæske kan opbevares ved 2 °C til 8 °C eller ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Den samlede tid fra rekonstitution af Benlysta til afslutning af infusionen må ikke overstige 8 timer.

#### **4) Administration af den fortyndede opløsning**

Benlysta skal gives som en infusion over en periode på 1 time.

Benlysta må ikke gives samtidig med andre lægemidler i samme infusionskateter.

Der er ikke set uforligneligheder mellem Benlysta og polyvinylchlorid- eller polyolefinposer.

-----

**BILAG IV**

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF  
BETINGELSERNE  
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for belimumab, er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ud fra tilgængelig data er det PRAC's vurdering, at der højst sandsynligt er en begrundet sammenhæng mellem belimumab og svære kutane bivirkninger. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende belimumab bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

### **Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for belimumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende belimumab forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.