

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.
Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde pen

Iedere voorgevulde pen van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

Voorgevulde spuit

Iedere voorgevulde spuit van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

Belimumab is een humaan, IgG1 λ -monoklonaal antilichaam, geproduceerd door middel van recombinant-DNA-techniek in een cellijn (NS0), afkomstig van zoogdieren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie).
Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (injectie).

Een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Benlysta is geïndiceerd als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling (zie rubriek 5.1).

Benlysta is geïndiceerd in combinatie met immunosuppressieve achtergrondbehandelingen voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupusnephritis (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Benlysta mag alleen gestart en onder toezicht begeleid worden door een gekwalificeerde arts die ervaring heeft in de diagnosestelling en de behandeling van SLE. Er wordt aanbevolen om de eerste subcutane injectie met Benlysta toe te dienen onder supervisie van een gekwalificeerde medische beroepsbeoefenaar en in een omgeving waar directe hulp kan worden geboden in geval van overgevoeligheidsreacties. De medische beroepsbeoefenaar moet de juiste training geven in de subcutane techniek en voldoende uitleg geven over klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4). Een patiënt kan zelf injecteren of de verzorger van de patiënt kan Benlysta toedienen nadat de medische beroepsbeoefenaar heeft vastgesteld dat dit op de juiste manier gebeurt.

Dosering

SLE

De aanbevolen dosering is 200 mg Benlysta eenmaal per week, subcutaan toegediend. De dosering is niet gebaseerd op gewicht (zie rubriek 5.2). De toestand van de patiënt moet voortdurend beoordeeld worden. Als er na 6 maanden behandeling geen verbetering in de controle van de aandoening optreedt, moet staken van de behandeling met Benlysta overwogen worden.

Lupusnephritis

Bij patiënten die starten met een therapie met Benlysta voor actieve lupusnephritis, is het aanbevolen doseringsschema eenmaal per week een dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg) gedurende 4 doses, dan eenmaal per week 200 mg daarna. Bij patiënten die doorgaan met therapie met Benlysta voor actieve lupusnephritis, is de aanbevolen dosering eenmaal per week 200 mg. Benlysta dient gebruikt te worden in combinatie met corticosteroïden en mycofenolaat of cyclofosfamide voor inductie of met mycofenolaat of azathioprine voor onderhoud. De toestand van de patiënt moet voortdurend beoordeeld worden.

Gemiste doses

Indien een dosis wordt gemist, dan moet deze zo snel mogelijk worden toegediend. Daarna kunnen patiënten de toediening hervatten op de gebruikelijke dag van toediening, of met een nieuw weekschema starten vanaf de dag dat de gemiste dosis is toegediend.

De wekelijkse doseerdag veranderen

Indien patiënten hun wekelijkse doseerdag willen veranderen, kan een nieuwe dosis worden toegediend op de nieuwe gewenste dag van de week. Daarna moet de patiënt vanaf die dag doorgaan met het nieuwe wekelijkse schema, zelf als het doseerinterval tijdelijk minder is dan een week.

Overgang van intraveneuze naar subcutane toediening

SLE

Indien een patiënt met SLE wordt overgezet van de intraveneuze toediening van Benlysta naar de subcutane toediening moet de eerste subcutane injectie 1 tot 4 weken na de laatste intraveneuze dosis worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Lupusnephritis

Indien een patiënt met lupusnephritis wordt overgezet van intraveneuze toediening van Benlysta naar subcutane toediening, moet de eerste subcutane injectiedosis van 200 mg 1 tot 2 weken na de laatste intraveneuze dosis worden toegediend. Deze overgang moet plaatsvinden op enig moment nadat de patiënt de eerste 2 intraveneuze doses heeft voltooid (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Gegevens bij patiënten ≥ 65 jaar zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Benlysta dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij ouderen. Een dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Belimumab is bij een beperkt aantal SLE-patiënten met een verminderde nierfunctie onderzocht. Op basis van de beschikbare informatie is dosisaanpassing niet vereist bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie vanwege het gebrek aan gegevens (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken met Benlysta uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie. Het is onwaarschijnlijk dat bij patiënten met een verminderde leverfunctie een dosisaanpassing vereist is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van subcutaan toegediend Benlysta bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De voorgevulde pen of de voorgevulde spuit mag alleen worden gebruikt voor subcutane injectie. De aanbevolen injectieplaatsen zijn de buik of de dij. Indien patiënten in dezelfde regio injecteren moet hen worden geadviseerd om voor elke injectie een andere injectieplaats te gebruiken; injecties mogen nooit worden gegeven op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Wanneer een 400 mg dosis wordt toegediend op dezelfde plaats, wordt aanbevolen om de 2 afzonderlijke 200 mg injecties ten minste 5 cm van elkaar toe te dienen.

Begrijpelijke instructies voor subcutane toediening van Benlysta in een voorgevulde pen of voorgevulde spuit worden onderaan de bijsluiter gegeven (zie Stapsgewijze instructies).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Benlysta is niet onderzocht bij de volgende patiëntengroepen en wordt niet aanbevolen bij:

- ernstige actieve lupus van het centraal zenuwstelsel
- hiv
- een voorgeschiedenis van, of een aanwezige, hepatitis B of C
- hypogammaglobulinemie (IgG <400 mg/dl) of IgA-deficiëntie (IgA <10 mg/dl)
- een voorgeschiedenis van transplantatie van grote vitale organen, een hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie of een niertransplantatie

Gelijktijdig gebruik met een op B-cellen gerichte therapie

Beschikbare gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van rituximab met Benlysta bij patiënten met SLE niet (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Benlysta samen met een andere op B-cellen gerichte therapie wordt toegediend.

Overgevoeligheid

Toediening van subcutaan of intraveneus Benlysta kan resulteren in overgevoeligheidsreacties. Deze reacties kunnen ernstig en fataal zijn. Wanneer een ernstige reactie optreedt, moet de toediening van Benlysta onderbroken worden en moet een passende medische therapie ingesteld worden (zie rubriek 4.2). Het risico op overgevoeligheidsreacties is het grootst bij de eerste twee doses; er moet echter rekening met dit risico worden gehouden bij elke toegediende dosis. Patiënten bij wie in het verleden

meerdere geneesmiddelallergieën of significante overgevoelighedsreacties zijn opgetreden, kunnen een verhoogd risico lopen. Het opnieuw optreden van klinisch significante reacties, na een aanvankelijk passende behandeling van de symptomen, is ook waargenomen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

De patiënten moeten ingelicht worden over de mogelijkheid van overgevoelighedsreacties op de dag van, tot enkele dagen na, de toediening. Ze moeten geïnformeerd worden over mogelijke verschijnselen en symptomen en over de mogelijkheid van het opnieuw optreden van deze reacties. De patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij een van deze symptomen ervaren. De bijsluiter moet beschikbaar zijn voor de patiënt. Niet-acute overgevoelighedsreacties van het vertraagde type zijn ook waargenomen en omvatten symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn en gezichtsoedeem.

In intraveneuze klinische onderzoeken omvatten de ernstige infuus- en overgevoelighedsreacties anafylactische reactie, bradycardie, hypotensie, angio-oedeem en dyspneu. Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor Benlysta poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (zie rubriek 4.4).

Infecties

Het werkingsmechanisme van belimumab zou het risico op het ontwikkelen van infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen verhogen. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van ernstige infecties gelijk bij de Benlysta- en placebogroepen; fatale infecties (zoals longontsteking en sepsis) kwamen echter vaker voor bij patiënten die Benlysta kregen ten opzichte van placebo (zie rubriek 4.8). Pneumokokkenvaccinatie moet worden overwogen voordat er met de behandeling met Benlysta wordt gestart. Benlysta moet niet worden gestart bij patiënten met actieve ernstige infecties (waaronder ernstige chronische infecties). Artsen moeten voorzichtigheid betrachten en zorgvuldig afwegen of verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's wanneer zij het gebruik van Benlysta bij patiënten met een verleden van een steeds terugkerende infectie in overweging nemen. Artsen moeten patiënten instrueren contact op te nemen met hun zorgverlener wanneer ze symptomen van een infectie ontwikkelen. Patiënten bij wie zich een infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling met Benlysta ondergaan, moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden en er moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt of de immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, moet worden onderbroken tot de infectie is verdwenen. Het risico van het gebruik van Benlysta bij patiënten met actieve of latente tuberculose is onbekend.

Depressie en suïcidaliteit

Tijdens gecontroleerde klinische intraveneuze en subcutane onderzoeken zijn psychische aandoeningen (depressie, suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, inclusief suïcide) vaker gemeld bij patiënten die Benlysta kregen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de behandeling met Benlysta moeten artsen het risico op depressie en suïcide beoordelen, waarbij ze rekening moeten houden met de medische voorgeschiedenis en huidige psychische toestand van de patiënt, en moeten ze tijdens de behandeling de patiënten blijven monitoren. Artsen moeten patiënten (en mantelzorgers indien van toepassing) het advies geven contact op te nemen met hun zorgverlener over nieuwe of verslechterende psychische symptomen. Bij patiënten die last krijgen van dergelijke verschijnselen moet worden overwogen de behandeling te stoppen.

Ernstige bijwerkingen van de huid

Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met Benlysta. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van SJS en TEN en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet onmiddellijk gestopt worden met het gebruik van Benlysta en moet een alternatieve behandeling overwogen worden. Als de patiënt bij het gebruik van Benlysta SJS of TEN ontwikkeld heeft, mag bij die patiënt nooit opnieuw gestart worden met een behandeling met Benlysta.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld bij de behandeling van SLE met Benlysta. Artsen moeten in het bijzonder alert zijn op symptomen die op PML lijken te wijzen die patiënten zelf mogelijk niet opvallen (zoals cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen of klachten). Patiënten moeten worden gecontroleerd op elk van deze nieuwe of verergerende symptomen of klachten, en mochten dergelijke symptomen/klachten optreden, dan moeten verwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen met betrekking tot PML worden overwogen indien klinisch geïndiceerd. Indien er een vermoeden van PML bestaat, dan moet immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, worden opgeschort totdat PML is uitgesloten. Indien PML wordt bevestigd, moet de immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, worden gestaakt.

Immunisatie

Levende vaccins mogen niet binnen 30 dagen voorafgaand, of gelijktijdig met, Benlysta gegeven worden, aangezien de klinische veiligheid niet vastgesteld is. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire infectietransmissie van personen die levende vaccins kregen naar patiënten die Benlysta kregen.

Vanwege zijn werkingsmechanisme zou belimumab kunnen interfereren met de respons op immunisaties. Echter, in een klein onderzoek waarin de respons op een 23-valent pneumokokkenvaccin werd geëvalueerd, was de totale immuunrespons op de verschillende serotypen bij SLE-patiënten die Benlysta kregen vergelijkbaar met die bij patiënten die de standaard immunosuppressieve behandeling kregen ten tijde van de vaccinatie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken over de respons op andere vaccins.

Een beperkt aantal gegevens lijkt erop te wijzen dat Benlysta niet significant het vermogen beïnvloedt om een beschermende immuunrespons te handhaven op immunisaties die ontvangen werden voorafgaand aan de toediening van Benlysta. In een subonderzoek werd gevonden dat een kleine groep patiënten, die eerder tetanus-, pneumokokken- of griepvaccinaties hadden ontvangen, beschermende titers konden handhaven na een behandeling met Benlysta.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Immuunmodulerende geneesmiddelen, waaronder Benlysta, kunnen het risico van een maligniteit doen toenemen. Er moet voorzichtigheid betracht worden wanneer behandeling met Benlysta overwogen wordt bij patiënten die bekend zijn met een maligniteit uit het verleden, of wanneer overwogen wordt door te gaan met een behandeling bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen. Patiënten met een maligne neoplasma in de afgelopen 5 jaar zijn niet onderzocht, met uitzondering van patiënten met volledig weggesneden of adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinomen van de huid of baarmoederhalskanker.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd. De vorming van sommige CYP450-enzymen wordt onderdrukt door toegenomen gehalten van bepaalde cytokinen tijdens een chronische ontsteking. Het is niet bekend of belimumab een indirecte modulator van dergelijke cytokinen kan zijn. Een risico op indirecte reductie van CYP-activiteit door belimumab kan niet worden uitgesloten. Er moet bij de start of het staken van de behandeling met belimumab therapeutische controle worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met CYP-substraten met een smalle therapeutische index, waarbij de dosering individueel wordt aangepast (bijv. warfarine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Benlysta en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste behandeling.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Benlysta bij zwangere vrouwen. Behalve een te verwachten farmacologisch effect, namelijk een reductie van het aantal B-cellen, duiden de resultaten van dieronderzoek bij apen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Benlysta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of belimumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of systemisch wordt geabsorbeerd na orale opname. Belimumab werd echter wel gedetecteerd in melk van vrouwelijke apen die eenmaal per twee weken 150 mg/kg kregen toegediend.

Omdat antilichamen (IgG) van de moeder in de moedermelk worden uitgescheiden, wordt aanbevolen dat er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Benlysta moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van belimumab op de menselijke vruchtbaarheid. Effecten op de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet formeel geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er wordt geen nadelige invloed voorspeld op dergelijke activiteiten, de farmacologie van belimumab in ogenschouw nemend. Er moet rekening gehouden worden met de klinische toestand van de patiënt en met het bijwerkingenprofiel van Benlysta wanneer men de capaciteiten van de patiënt beschouwt om taken te verrichten die beoordelingsvermogen en motorische of cognitieve vaardigheden vereisen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van belimumab bij patiënten met SLE is geëvalueerd in drie placebogecontroleerde intraveneuze onderzoeken vóór de registratie en één daaropvolgend regionaal placebogecontroleerd intraveneus onderzoek, één placebogecontroleerd subcutaan onderzoek en twee placebogecontroleerde intraveneuze postmarketingonderzoeken; de veiligheid bij patiënten met actieve lupusnephritis is geëvalueerd in één placebogecontroleerd intraveneus onderzoek.

De in de tabel hieronder gepresenteerde gegevens geven de blootstelling weer bij 674 patiënten met SLE uit de drie klinische onderzoeken vóór de registratie en 470 patiënten uit het daaropvolgende placebogecontroleerde onderzoek die Benlysta intraveneus kregen toegediend (10 mg/kg gedurende een 1 uur durende periode op dagen 0, 14, 28 en dan iedere 28 dagen tot maximaal 52 weken) en 556

patiënten met SLE die werden blootgesteld aan Benlysta subcutaan (maximaal 52 weken eenmaal per week 200 mg). Bij enige patiënten met SLE strekken deze veiligheidsgegevens zich uit over een periode van meer dan 52 weken. De gegevens geven de aanvullende blootstelling weer bij 224 patiënten met actieve lupusnephritis die Benlysta intraveneus kregen (10 mg/kg gedurende maximaal 104 weken). Gegevens uit postmarketingrapportages zijn ook bijgevoegd.

Het merendeel van de patiënten kreeg eveneens een of meer van de volgende gelijktijdige behandelingen voor SLE: corticosteroïden, immunomodulerende geneesmiddelen, antimalariamiddelen, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen.

Bijwerkingen werden gemeld bij 84% van de met Benlysta behandelde patiënten en bij 87% van de met placebo behandelde patiënten. De meest frequent gemelde bijwerking ($\geq 5\%$ van de patiënten met SLE die met Benlysta behandeld werden terwijl ze ook een standaardbehandeling kregen en bij een percentage $\geq 1\%$ hoger dan placebo) was nasofaryngitis. Bij de met Benlysta behandelde patiënten stopte 7% met de behandeling als gevolg van bijwerkingen en bij de met placebo behandelde patiënten 8%.

De meest frequent gemelde bijwerkingen ($> 5\%$ van de patiënten met actieve lupusnephritis die met Benlysta behandeld werden terwijl ze ook een standaardbehandeling kregen) waren luchtweginfecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties en herpes zoster. Van de met Benlysta behandelde patiënten stopte 12,9% met de behandeling als gevolg van bijwerkingen en van de met placebo behandelde patiënten 12,9%.

Ernstige bijwerkingen van de huid: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld in verband met behandeling met Benlysta (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en naar frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie die wordt weergegeven is de hoogste die is gezien, bij ongeacht welke formulering.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen ¹	Zeer vaak	Bacteriële infecties, bijvoorbeeld bronchitis, urineweginfectie
	Vaak	Virale gastro-enteritis, faryngitis, nasofaryngitis, virale luchtweginfectie van de bovenste luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties ²

	Soms	Anafylactische reactie
	Zelden	Niet-acute overgevoelighedsreacties van het vertraagde type
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie
	Soms	Suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Migraine
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Injectieplaatsreacties ³ , urticaria, rash
	Soms	Angio-oedeem
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties ² , koorts

¹ Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' en rubriek 4.4 'Infecties' voor verder informatie.

² 'Overgevoelighedsreacties' is een verzamelnaam voor een groep begrippen, waaronder anafylaxie, die zich kunnen openbaren met een scala aan symptomen zoals hypotensie, angio-oedeem, urticaria of andere vormen van rash, pruritus en dyspneu. 'Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties' is een verzamelnaam voor een groep begrippen die zich kunnen openbaren met een scala aan symptomen zoals bradycardie, myalgie, hoofdpijn, rash, urticaria, koorts, hypotensie, hypertensie, duizeligheid en artralgie. Omdat er een overlapping is wat betreft klachten en symptomen is het niet mogelijk om in alle gevallen onderscheid te maken tussen overgevoelighedsreacties en infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties.

³ Dit is alleen van toepassing bij de subcutane formulering.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens die hieronder worden gepresenteerd zijn gegroepeerd uit de drie intraveneuze klinische onderzoeken vóór de registratie (alleen de 10 mg/kg intraveneuze dosering) en het subcutane klinische onderzoek. Bij de 'Infecties' en 'Psychische stoornissen' zijn ook gegevens opgenomen uit een postmarketingonderzoek.

Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties en overgevoelighedsreacties: infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties en overgevoelighedsreacties werden over het algemeen waargenomen op de dag van toediening, maar acute overgevoelighedsreacties kunnen ook plaatsvinden enkele dagen na de toediening. Patiënten bij wie in het verleden meerdere geneesmiddelallergieën of significante overgevoelighedsreacties zijn opgetreden, kunnen een verhoogd risico lopen.

De incidentie van infuusreacties en overgevoelighedsreacties na intraveneuze toediening die optreedt binnen 3 dagen na toediening van een infusie was 12% bij de groep die Benlysta kreeg en 10% in de placebogroep. Hierbij moesten respectievelijk 1,2% en 0,3% van de patiënten definitief met de behandeling stoppen.

De incidentie van systemische en overgevoeligheidsreacties na injectie die binnen 3 dagen na subcutane toediening optraden was 7% in de groep die Benlysta kreeg en 9% in de groep die placebo kreeg. Klinisch significante overgevoeligheidsreacties die in verband werden gebracht met subcutaan toegediende Benlysta en waarvoor permanent staken van de behandeling noodzakelijk was, werd gemeld bij 0,2% van de patiënten die Benlysta kreeg en bij geen patiënten die placebo kregen.

Infecties: de totale infectie-incidentie bij intraveneuze en subcutane pre-registratie SLE-studies was 63% in de beide groepen die Benlysta of placebo kregen. Infecties die bij ten minste 3% van de Benlysta-patiënten en ten minste 1% vaker dan bij de placebopatiënten optraden, waren virale luchtweginfecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis en bacteriële urineweginfecties. Ernstige infecties traden op bij 5% van de patiënten in beide groepen die Benlysta of placebo kregen; ernstige opportunistische infecties bij respectievelijk 0,4% en 0% hiervan. Bij 0,7% van de Benlysta-patiënten en bij 1,5% van de placebopatiënten leidden infecties tot stopzetting van de behandeling. Sommige infecties waren ernstig of fataal.

In het lupusnephritis-onderzoek kregen patiënten een standaardbehandeling als achtergrondbehandeling (zie rubriek 5.1) en was de totale infectie-incidentie 82% bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met 76% bij patiënten die placebo kregen. Ernstige infecties traden op bij 13,8% van de patiënten die Benlysta kregen en bij 17,0% van de patiënten die placebo kregen. Fatale infecties traden op bij 0,9% (2/224) van de patiënten die Benlysta kregen en bij 0,9% (2/224) van de patiënten die placebo kregen.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, 52 weken durend postmarketing SLE-veiligheidsonderzoek (BEL115467) waarin mortaliteit en specifieke bijwerkingen bij volwassenen werden beoordeeld, traden ernstige infecties op bij 3,7% van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg intraveneus kregen en bij 4,1% van de patiënten die placebo kregen. Fatale infecties (zoals longontsteking en sepsis) traden echter op bij 0,45% (9/2002) van de patiënten die Benlysta kregen versus 0,15% (3/2001) van de patiënten die placebo kregen, terwijl de incidentie van mortaliteit door alle oorzaken respectievelijk 0,50% (10/2002) was versus 0,40% (8/2001). De meeste fatale infecties werden gedurende de eerste 20 weken van de behandeling met Benlysta gezien.

Psychische stoornissen: in de intraveneuze klinische SLE-onderzoeken vóór de registratie werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 1,2% (8/674) van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg kregen en bij 0,4% (3/675) van de patiënten die placebo kregen. Ernstige depressie werd gemeld bij 0,6% (4/674) van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg kregen en bij 0,3% (2/675) van de patiënten die placebo kregen. Er waren twee gevallen van suïcide in de groep patiënten die met Benlysta werd behandeld (onder wie een patiënt die 1 mg/kg Benlysta kreeg).

In een postmarketing SLE-onderzoek werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 1,0% (20/2002) van de patiënten die Benlysta kregen en bij 0,3% (6/2001) van de patiënten die placebo kregen. Ernstige depressie werd gemeld bij 0,3% (7/2002) van de patiënten die Benlysta kregen en bij < 0,1% (1/2001) van de patiënten die placebo kregen. De totale incidentie van ernstige suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag of automutilatie zonder suïcidale intentie was 0,7% (15/2002) bij patiënten die Benlysta kregen en 0,2% (5/2001) in de placebogroep. In geen van de groepen werd suïcide gemeld.

In de bovenstaande intraveneuze SLE-onderzoeken werden patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen niet uitgesloten.

In het subcutane klinische SLE-onderzoek, waarin patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen werden uitgesloten, werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 0,2% (1/556) van de patiënten die Benlysta kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen. In geen van de groepen werden voorvallen vanwege ernstige depressie of gevallen van suïcide gemeld.

Leukopenie: de incidentie van als bijwerking gemelde leukopenie bij patiënten met SLE was 3% in de Benlystagroep en 2% in de placebogroep.

Injectieplaatsreacties: in de subcutane SLE-studie was de frequentie van injectieplaatsreacties respectievelijk 6,1% (34/556) en 2,5% (7/280) voor patiënten die Benlysta of placebo kregen. Deze injectieplaatsreacties (het vaakste pijn, erytheem, hematoom, pruritus en induratie) waren licht tot matig van ernst. Voor de meeste reacties was het niet nodig het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring wat betreft overdosering met Benlysta. Bijwerkingen die zijn gemeld in verband met gevallen van overdosering zijn consistent met de bijwerkingen die voor belimumab worden verwacht.

Twee doses tot aan 20 mg/kg, per intraveneus infuus toegediend met een tussenpoos van 21 dagen, zijn aan mensen toegediend. Bij deze doses was er geen toename in de incidentie of in de ernst van de bijwerkingen in vergelijking met doses van 1, 4, of 10 mg/kg.

Wanneer er onbedoeld een overdosering heeft plaatsgevonden, moeten de patiënten nauwgezet geobserveerd worden en moet, indien nodig, ondersteunende behandeling worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG04

Werkingsmechanisme

Belimumab is een humaan IgG1 λ -monoklonaal antilichaam, specifiek voor het oplosbare humane B-lymfocytstimulerende eiwit (BLyS, ook wel BAFF en TNFSF13B genoemd). Belimumab blokkeert de binding van oplosbaar BLyS, een B-celoverlevingsfactor, aan de receptoren hiervan op B-cellen. Belimumab bindt niet direct aan B-cellen, maar door de binding van BLyS remt belimumab de overleving van B-cellen, waaronder autoreactieve B-cellen, en vermindert hierbij de differentiatie van B-cellen tot plasmacellen die immuunglobuline produceren.

De BLyS-niveaus zijn verhoogd bij patiënten met SLE en andere auto-immuunaandoeningen. Er is een verband tussen de BLyS-niveaus in plasma en de ziekteactiviteit van SLE. De relatieve bijdrage van BLyS-niveaus aan de pathofysiologie van SLE wordt niet volledig begrepen.

Farmacodynamische effecten

Mediane IgG-niveaus in week 52 waren verlaagd met 11% bij patiënten met SLE op Benlysta vergeleken met een toename van 0,7% bij patiënten op placebo.

Bij patiënten met anti-dsDNA-antilichamen bij baseline waren de mediane anti-dsDNA-antilichamen in week 52 afgenomen met 56% bij patiënten die met Benlysta waren behandeld vergeleken met 41% bij de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten met anti-dsDNA-antilichamen bij de baseline was na 52 weken 18% van de met Benlysta behandelde patiënten gedraaid naar anti-dsDNA-negatief vergeleken met 15% van de met placebo behandelde patiënten.

Bij patiënten met SLE met lage complementniveaus werd na 52 weken een normalisering van C3 en C4 waargenomen bij respectievelijk 42% en 53% van de Benlysta-patiënten en bij 21% en 20% van de placebopatiënten.

Benlysta reduceerde significant de circulerende, transitionele, naïeve en SLE-B-cellen, evenals plasmacellen in week 52. Afnames in de naïeve en transitionele B-cellen, evenals in de SLE-B-celsubset zijn al in week 8 waargenomen. Geheugencellen namen initieel toe en namen daarna langzaam af richting baselineniveau na 52 weken.

De B-cel- en IgG-respons op langetermijnbehandeling met intraveneus toegediend Benlysta werd in een niet-gecontroleerde SLE-extensiestudie gevolgd. Na 7,5 jaar behandelen (waarbij inbegrepen de 72 weken durende oorspronkelijke studie), werd een aanzienlijke en aanhoudende afname waargenomen in diverse B-celsubsets, resulterend in een 87% mediane afname van naïeve B-cellen, 67% in geheugen-B-cellen, 99% in geactiveerde B-cellen, en een 92% mediane afname in plasmacellen na meer dan 7 jaar behandelen. Na ongeveer 7 jaar werd een 28% mediane afname van IgG-niveaus waargenomen; bij 1,6% van de proefpersonen namen de IgG-niveaus af tot onder 400 mg/dl. Gedurende de looptijd van de studie bleef de gerapporteerde incidentie van bijwerkingen over het geheel genomen stabiel of nam af.

Na behandeling met Benlysta (10 mg/kg intraveneus) of placebo was er bij patiënten met actieve lupusnephritis sprake van een toename van de IgG-niveaus in serum, die gepaard ging met afgenomen proteïnurie. Zoals verwacht met het bekende werkingsmechanisme van belimumab werden in vergelijking met placebo kleinere toenames in de IgG-niveaus in serum gezien in de Benlystagroep. In week 104 was de mediane procentuele toename ten opzichte van baseline in IgG 17% voor Benlysta en 37% voor placebo. Waargenomen afnamen van auto-antilichamen, toenames in complement en afnamen in circulerende totale B-cellen en B-celsubsets kwamen overeen met die in de SLE-studies.

Immunogeniciteit

In het subcutane onderzoek waarin serummonsters van meer dan 550 patiënten met SLE werden getest, werden geen anti-belimumab-antilichamen gedetecteerd tijdens of na de behandeling met 200 mg subcutaan toegediend belimumab. In het lupusnephritis-onderzoek waarin 224 patiënten Benlysta 10 mg/kg intraveneus kregen toegediend, werden geen anti-belimumab-antilichamen gedetecteerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

SLE

Subcutane injectie

De werkzaamheid van subcutaan toegediend Benlysta werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 52 weken durend fase III onderzoek (HSG1006-C1115; BEL112341) bij 836 volwassen patiënten met een klinische diagnose van SLE volgens de classificatiecriteria van de ACR (*American College of Rheumatology*). De patiënten die in aanmerking kwamen hadden actieve SLE, gedefinieerd als een SELENA-SLEDAI-score ≥ 8 en positieve testresultaten op antinucleaire (ANA- of anti-dsDNA-) antilichamen (ANA-titer $> 1:80$ en/of een positieve anti-dsDNA [> 30 eenheden/ml]) bij de screening. De patiënten ontvingen een stabiele SLE-behandeling (standaardbehandeling) bestaande uit een van de volgende middelen (als monotherapie of als combinatie): corticosteroïden, antimalariamiddelen, NSAID's of andere immunosuppressiva. Patiënten werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als ze ernstige actieve lupus van het centraal zenuwstelsel (CZS-lupus) of ernstige actieve lupusnephritis hadden.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in de Verenigde Staten, Zuid-Amerika, Europa en Azië. De mediane leeftijd van de patiënten was 37 jaar (variatie: 18 tot 77 jaar oud), en het merendeel (94%) was vrouw. Tot de standaardbehandeling behoorden corticosteroïden (86%; $> 7,5$ mg/dag prednison equivalent 60%), immunosuppressiva (46%), en middelen tegen malaria (69%). De patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio om eenmaal per week gedurende 52 weken subcutaan 200 mg belimumab of placebo te krijgen.

Bij de start van het onderzoek had 62,2% van de patiënten een hoge ziekteactiviteit (SELENA-SLEDAI-score ≥ 10), bij 88% van de patiënten was sprake van mucocutane, bij 78% van skeletspier-, bij 8% van hematologische, bij 12% van renale en bij 8% van bloedvatbetrokkenheid.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samengesteld eindpunt (*SLE Responder Index* [SRI]), waarbij respons gedefinieerd werd als het bereiken na 52 weken van elk van de volgende criteria, vergeleken met de start van het onderzoek:

- ≥ 4 punten afname van de SELENA-SLEDAI-score, en
- geen nieuwe *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A-orgaandomeinscore of 2 nieuwe BILAG B-orgaandomeinscores, en
- geen verslechtering ($< 0,30$ toename in punten) van de algehele beoordeling door de arts (*Physician's Global Assessment score* [PGA])

Bij de SLE Responder Index wordt de verbetering in ziekteactiviteit van SLE gemeten, zonder verslechtering in enig orgaansysteem of in de algehele toestand van de patiënt.

Tabel 1. Responspercentage na 52 weken

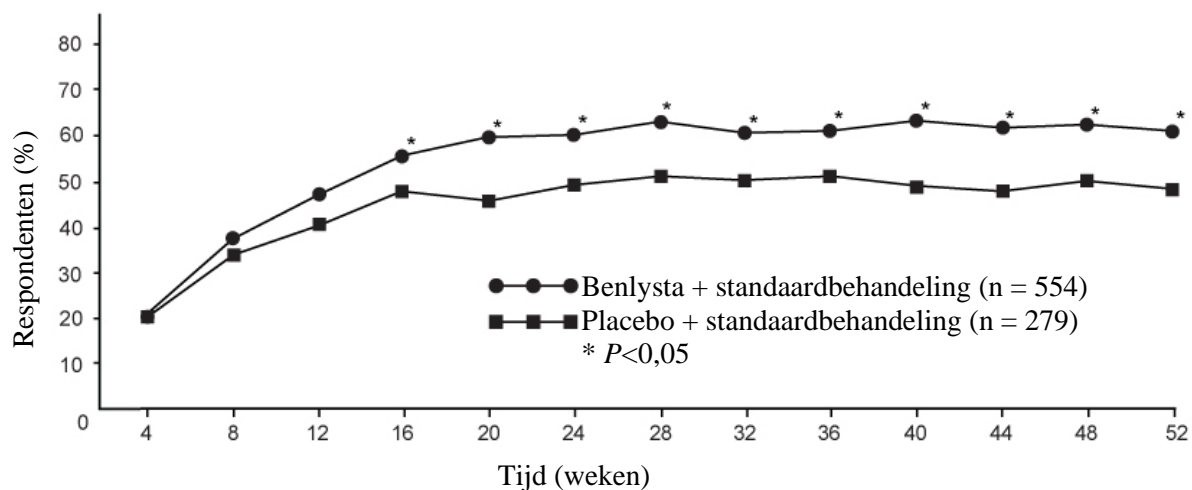
Respons¹	Placebo² (n=279)	Benlysta² 200 mg per week (n=554)
<i>SLE responder index</i>	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Waargenomen verschil versus placebo		12,98%
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Onderdelen van de SLE responder index		
Percentage patiënten met een afname van SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p=0,0005)
Percentage patiënten met geen verslechtering van de BILAG-index	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Percentage patiënten met geen verslechtering van de PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹ Analyses sloten iedere patiënt uit die een baselinebeoordeling miste voor een van de onderdelen (1 voor placebo; 2 voor Benlysta).

² Alle patiënten kregen standaardbehandeling.

De verschillen tussen de behandelgroepen waren duidelijk in week 16 en bleven duidelijk tot en met week 52 (figuur 1).

Figuur 1. Percentage SRI-respondenten per visite



Een opvlamming van SLE was gedefinieerd volgens de gemodificeerde *SELENA SLEDAI SLE Flare Index*. Het risico op een eerste opvlamming werd met 22% teruggebracht tijdens de 52 observatieweken in de groep die Benlysta kreeg vergeleken met de groep die placebo kreeg (hazard ratio=0,78; $p=0,0061$). De mediane tijd tot de eerste opvlamming bij patiënten die een opvlamming ondergingen was vertraagd bij patiënten die Benlysta ontvingen vergeleken met de placebogroep (190 versus 141 dagen). Ernstige opvlammingen werden waargenomen bij 10,6% van de patiënten in de groep die Benlysta kreeg vergeleken met 18,2% van de patiënten in de groep die placebo kreeg gedurende de 52 weken waarin de patiënten gevolgd werden (waargenomen behandelingsverschil = -7,6%). Het risico op ernstige opvlammingen was met 49% verminderd in de 52 observatieweken in de groep die Benlysta kreeg vergeleken met de groep die placebo kreeg (hazard ratio=0,51; $p=0,0004$). De mediane tijd tot de eerste ernstige opvlamming bij patiënten die ernstige opvlammingen hadden was vertraagd bij patiënten die Benlysta kregen vergeleken met patiënten die placebo kregen (171 dagen versus 118 dagen).

Het percentage patiënten dat bij de start van het onderzoek meer dan 7,5 mg/dag prednison (of een equivalent hiervan) ontving en bij wie de gemiddelde corticosteroidendosis met minstens 25% verminderd werd tot een dosis equivalent aan $\leq 7,5$ mg/dag prednison tijdens de weken 40 tot 52, was 18,2% in de Benlystagroep en 11,9% in de placebogroep ($p=0,0732$).

In de Benlystagroep werd een verbetering aangetoond van de vermoeidheid, gemeten met de FACIT-Fatigue-schaal, vergeleken met placebo. De gecorrigeerde gemiddelde verandering van de score na 52 weken vergeleken met de uitgangswaarde is bij Benlysta significant groter dan bij placebo (4,4 versus 2,7, $p = 0,0130$).

Bij subgroepanalyse van het primaire eindpunt werd aangetoond dat het grootste voordeel waargenomen werd bij patiënten met een hogere ziekteactiviteit bij de start van het onderzoek inclusief patiënten met *SELENA-SLEDAI*-scores ≥ 10 of patiënten die steroïden nodig hadden om hun ziekte onder controle te houden en patiënten met lage complementniveaus.

In een additionele, eerder geïdentificeerde serologisch actieve groep lieten die patiënten met een laag complement en een positieve anti-dsDNA bij de start van het onderzoek, ook een grotere relatieve respons zien; zie tabel 2 voor resultaten van dit voorbeeld van een groep met een hogere ziekte-activiteit.

Tabel 2. Patiënten met een laag complement en een positieve anti-dsDNA bij de start van het onderzoek

Subgroep	Anti-dsDNA-positief EN laag complement	
	Placebo	Benlysta 200 mg per week

SRI-respons na 52 weken ¹ (%)	(n=108) 47,2	(n=246) 64,6 (p = 0,0014)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		17,41
Ernstige opvlammingen gedurende 52 weken	(n=108)	(n=248)
Patiënten met een ernstige opvlamming (%)	31,5	14,1
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		17,4
Tijd tot een ernstige opvlamming [hazardratio (95%-BI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Prednisonreductie $\geq 25\%$ vanaf start van het onderzoek naar $\leq 7,5$ mg/dag tijdens de weken 24 tot en met 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844) 9,3
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		
Verbetering FACIT-vermoeidheidsscore in 52 weken vanaf de start van het onderzoek (gemiddeld)	(n=108) 2,4	(n=248) 4,6 (p = 0,0324)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (mediaan verschil)		2,1

¹ Analyse van SRI-respons na 52 weken sloot iedere patiënt uit die een baselinebeoordeling miste (2 voor Benlysta).

² Bij patiënten met aan de start van het onderzoek een prednisondosis $>7,5$ mg/dag.

De werkzaamheid en veiligheid van Benlysta in combinatie met een enkele cyclus rituximab zijn onderzocht in een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 104 weken onderzoek bij 292 patiënten (BLISS-BELIEVE). Het primaire eindpunt was de proportie patiënten met een staat van ziektecontrole gedefinieerd als een SLEDAI-2K score ≤ 2 , bereikt zonder immunosuppressiva en met corticosteroïden op een prednison-equivalente dosis van ≤ 5 mg/dag in week 52. Dit werd bereikt bij 19,4 % (n = 28/144) van de patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met rituximab en bij 16,7 % (n = 12/72) van de patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met placebo (oddsratio 1,27; 95 % BI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Een hogere frequentie bijwerkingen (91,7 % versus 87,5 %), ernstige bijwerkingen (22,2 % versus 13,9 %) en ernstige infecties (9,0 % versus 2,8 %) werd waargenomen bij patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met rituximab vergeleken met Benlysta in combinatie met placebo.

Lupusnephritis

Subcutane injectie

De werkzaamheid en veiligheid van Benlysta 200 mg subcutaan toegediend aan patiënten met actieve lupusnephritis is gebaseerd op gegevens van de intraveneuze toediening van Benlysta 10 mg/kg en farmacokinetische modellering en simulatie (zie rubriek 5.2).

In het hierboven beschreven subcutane SLE-onderzoek werden patiënten met ernstige actieve lupusnephritis uitgesloten van deelname; bij 12% van de patiënten was er echter wel renale betrokkenheid op baseline (op basis van SELENA-SLEDAI-beoordeling). Het volgende onderzoek is uitgevoerd naar actieve lupusnephritis.

Intraveneuze infusie

De werkzaamheid en veiligheid van Benlysta 10 mg/kg intraveneus, toegediend gedurende een periode van 1 uur op dag 0, 14, 28 en vervolgens elke 28 dagen, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd, fase III-onderzoek van 104 weken (BEL114054) bij 448 patiënten met actieve lupusnephritis. De patiënten hadden een klinische diagnose van SLE volgens de classificatiecriteria van de ACR, biopsiebewezen lupusnephritis klasse III, IV en/of V en hadden actieve nierziekte bij de screening die standaardbehandeling vereiste. De standaardbehandeling omvatte corticosteroïden, 0 tot 3 intraveneuze toedieningen methylprednisolon (500 tot 1000 mg per toediening), gevolgd door orale prednison 0,5 tot 1 mg/kg/dag met een totale dagdosis ≤ 60 mg/dag en verlaagd tot ≤ 10 mg/dag in Week 24, met:

- mycofenolaatmofetil 1 tot 3 g/dag oraal of mycofenolaat natrium 720 tot 2160 mg/dag voor inductie en onderhoud of
- cyclofosfamide 500 mg intraveneus iedere 2 weken gedurende 6 infusies als inductie gevolgd door azathioprine oraal met een beoogde dosis van 2 mg/kg/dag voor onderhoud.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in Azië, Noord-Amerika, Zuid-Amerika en Europa. De mediane leeftijd van de patiënten was 31 jaar (variatie: 18 tot 77 jaar); het merendeel (88%) was vrouw.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was 'Primary Efficacy Renal Response' (PERR) in week 104, gedefinieerd als een respons in week 100 bevestigd door een herhaalde meting in week 104 van de volgende parameters: urineproteïne:creatinine-ratio (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² of geen afname in eGFR van $> 20\%$ ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming.

De belangrijkste secundaire eindpunten waren onder meer:

- 'Complete Renal Response' (CRR) gedefinieerd als een respons in week 100 bevestigd door een herhaalde meting in week 104 van de volgende parameters: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) en eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² of geen afname in eGFR van $> 10\%$ ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming.
- PERR in week 52.
- Tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden (een niergerelateerd voorval wordt gedefinieerd als eerste optreden van nierziekte in het eindstadium, verdubbeling van creatinine in serum, achteruitgang van de nieren [gedefinieerd als toegenomen proteïnurie en/of afgenomen nierfunctie] of het krijgen van niet toegestane, nierziekte-gerelateerde therapie).

Voor PERR- en CRR-eindpunten moest de behandeling met steroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg/dag vanaf week 24 om als respondent beschouwd te worden. Voor deze eindpunten werden patiënten die de behandeling voortijdig staakten, die niet toegestane medicatie kregen of die voortijdig stopten met het onderzoek beschouwd als non-respondenten.

Het aandeel patiënten dat een PERR bereikte in week 104 was significant hoger bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met placebo. De belangrijkste secundaire eindpunten toonden ook een significante verbetering met Benlysta in vergelijking met placebo (tabel 3).

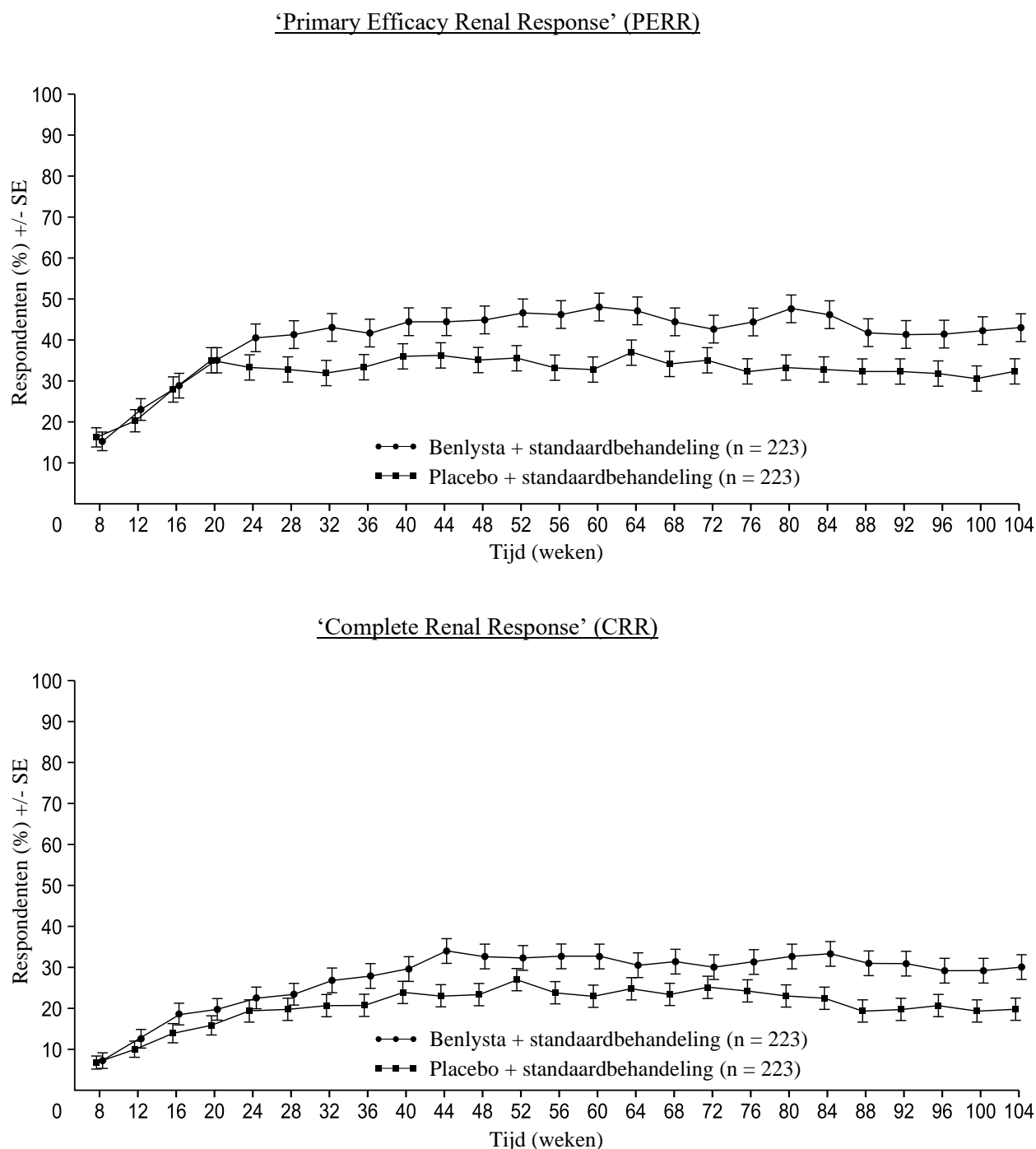
Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten bij volwassen patiënten met lupusnephritis

Werkzaamheidseindpunt	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Waargenomen verschil versus placebo	Odds-/ hazardratio versus placebo (95%-BI)	P-waarde
PERR in week 104¹ Respondenten	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Onderdelen van PERR					
Urine proteïne:creatinine-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/1,73 m ² of geen afname in eGFR van > 20% ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Geen behandelfalen ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR in week 104¹ Respondenten	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Onderdelen van CRR					
Urine proteïne:creatinine-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 ² of geen afname in eGFR van > 10% ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Geen behandelfalen ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR in week 52¹ Respondenten	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden¹ Percentage patiënten met een voorval ²	28,3%	15,7%	-		
Tijd tot voorval [hazardratio (95%-BI)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014
¹ PERR in week 104 was de primaire werkzaamheidsanalyse; CRR in week 104, PERR in week 52 en tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden waren opgenomen in de vooraf gespecificeerde testhiërarchie. ² Wanneer sterfgevallen in de analyse buiten beschouwing worden gelaten (1 voor Benlysta; 2 voor placebo), was het percentage patiënten met een niergerelateerd voorval 15,2% voor Benlysta vergeleken met 27,4% voor placebo (HR = 0,51; 95%-BI: 0,34, 0,78). ³ Behandelfalen: patiënten die door het protocol niet toegestane medicatie gebruikten.					

Een numeriek groter percentage van patiënten die Benlysta kregen bereikte PERR vanaf week 24 in vergelijking met placebo, en dit behandelverschil hield aan tot week 104. Vanaf week 12 bereikte een

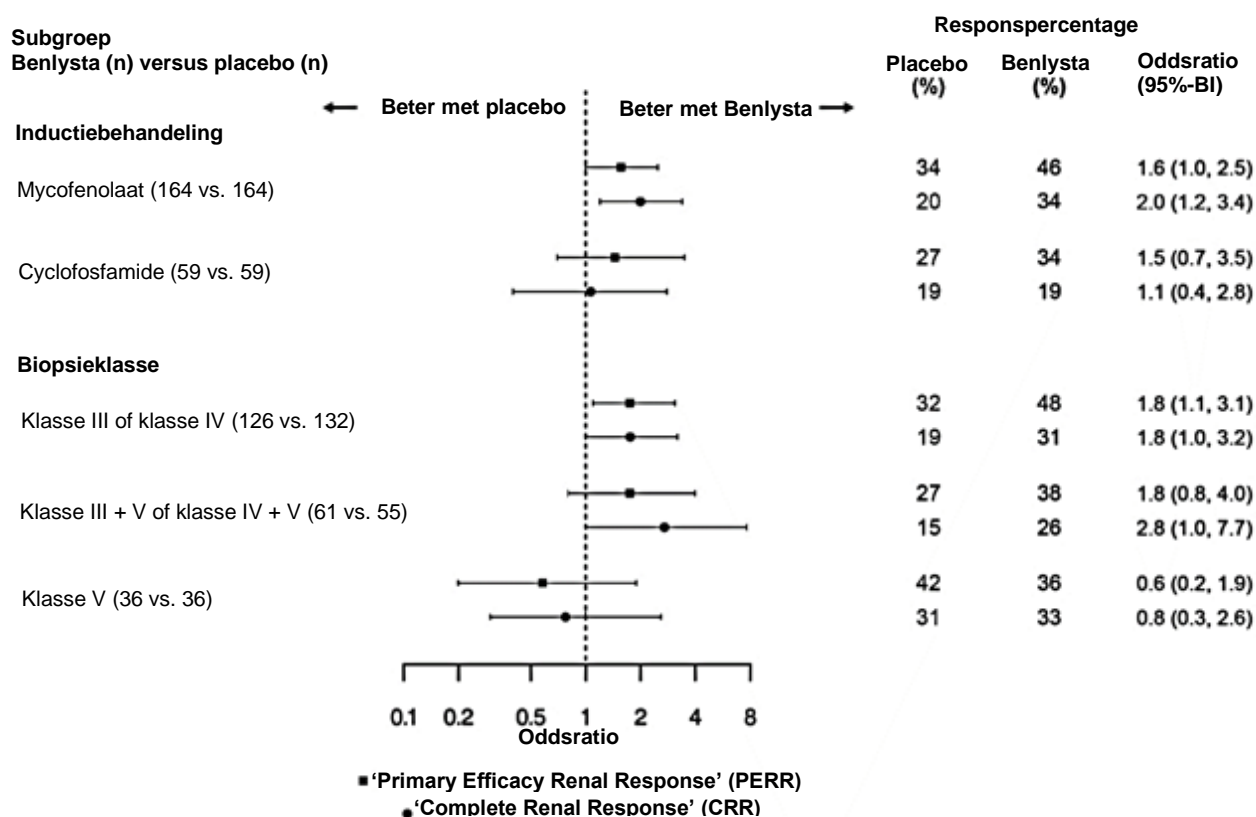
numeriek groter percentage van patiënten die Benlysta kregen CRR in vergelijking met placebo en dit numerieke verschil hield aan tot week 104 (figuur 2).

Figuur 2. Responspercentages bij volwassenen met lupusnephritis per bezoek



In beschrijvende subgroepanalyses werden belangrijke werkzaamheidseindpunten (PERR en CRR) onderzocht per inductiebehandeling (mycofenolaat of cyclofosfamide) en biopsieklasse (klasse III of IV, klasse III + V of klasse IV + V, of klasse V) (figuur 3).

Figuur 3. Oddsratio van PERR en CRR in week 104 in de verschillende subgroepen



Leeftijd en ras

Er zijn in placebogecontroleerde onderzoeken op het gebied van effectiviteit of veiligheid geen verschillen waargenomen tussen SLE patiënten ≥ 65 jaar die Benlysta intraveneus of subcutaan kregen ten opzichte van de gehele populatie. Echter, het aantal patiënten ≥ 65 jaar (62 patiënten voor effectiviteit en 219 patiënten voor veiligheid) is onvoldoende om vast te stellen of ze anders reageren dan jongere patiënten.

Er werden te weinig Afro-Amerikaanse patiënten in de placebogecontroleerde onderzoeken met subcutaan toegediend Benlysta ingesloten om zinvolle conclusies te kunnen trekken over de effecten van ras op de klinische resultaten.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus toegediend Benlysta zijn onderzocht bij Afro-Amerikaanse patiënten. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de Samenvatting van de productkenmerken van Benlysta 120 mg en 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met subcutaan toegediend Benlysta in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met SLE (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De subcutane farmacokinetische parameters die hierna aangehaald worden, zijn gebaseerd op schattingen van de parameters in de groep van 661 personen, opgebouwd uit 554 patiënten met SLE en 107 gezonde vrijwilligers, die subcutaan Benlysta ontvingen.

Absorptie

Benlysta in voorgevulde pen of voorgevulde spuit wordt door middel van subcutane injectie toegediend.

Na subcutane toediening was de biologische beschikbaarheid van belimumab ongeveer 74%. De blootstelling bij steady state werd bereikt na ongeveer 11 weken van subcutane toediening. De maximale serumconcentratie (C_{max}) van belimumab bij steady state was 108 µg/ml.

Distributie

Belimumab werd gedistribueerd naar de weefsels met een distributievolume (V_{ss}) bij steady state van ongeveer 5 liter.

Biotransformatie

Belimumab is een eiwit waarvan verwacht wordt dat het door alom aanwezige proteolytische enzymen metabool afgebroken wordt tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren. Klassiek biotransformatieonderzoek is niet uitgevoerd.

Eliminatie

Na subcutane toediening had belimumab een terminale halfwaardetijd van 18,3 dagen. De systemische klaring was 204 ml/dag.

Lupusnephritis-onderzoek

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd bij 224 volwassen patiënten met lupusnephritis die Benlysta 10 mg/kg intraveneus kregen (op dag 0, 14, 28 en daarna elke 28 dagen tot 104 weken). Bij patiënten met lupusnephritis was de belimumabklaring, vanwege nierziekte activiteit, aanvankelijk hoger dan gezien werd in SLE-onderzoeken; echter, na 24 weken behandeling en gedurende de rest van het onderzoek waren de belimumabklaring en -blootstelling vergelijkbaar met die van bij volwassen patiënten met SLE die belimumab 10 mg/kg intraveneus kregen.

Op basis van farmacokinetische populatiemodellering en -simulatie wordt voorspeld dat de gemiddelde concentraties bij steady state van de subcutane toediening van 200 mg belimumab eenmaal per week bij volwassenen met lupusnephritis vergelijkbaar zijn met die van volwassenen met lupusnephritis die elke 4 weken 10 mg/kg intraveneus kregen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrie patiënten: er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor subcutane toediening van Benlysta bij kinderen.

Ouderen: Benlysta is onderzocht bij een beperkt aantal oudere patiënten. Leeftijd had geen invloed op de blootstelling aan belimumab in de farmacokinetische analyse van de subcutane populatie. Gezien het kleine aantal proefpersonen ≥ 65 jaar kan een leeftijdseffect echter niet definitief uitgesloten worden.

Verminderde nierfunctie: er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd om de effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van belimumab te bestuderen. Tijdens de klinische ontwikkeling werd Benlysta onderzocht bij een beperkt aantal patiënten met SLE en een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CrCl] ≥ 60 en < 90 ml/min), een matig verminderde nierfunctie (CrCl ≥ 30 en < 60 ml/min) of een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl ≥ 15 en < 30 ml/min); 121 patiënten met een licht verminderde nierfunctie en 30 patiënten met een matig verminderde nierfunctie kregen Benlysta subcutaan; 770 patiënten met een licht verminderde nierfunctie, 261 patiënten met een matig verminderde nierfunctie en 14 patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kregen intraveneus Benlysta.

Er werd geen klinisch significante afname in systemische klaring waargenomen als gevolg van de verminderde nierfunctie. Daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie: er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd om de effecten van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van belimumab te bestuderen. IgG1-moleculen zoals belimumab worden gekataboliseerd door alom aanwezige proteolytische enzymen. Deze enzymen bevinden zich niet alleen in hepatisch weefsel en het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect op de eliminatie van belimumab zullen hebben.

Lichaamsgewicht/Body Mass Index (BMI)

De effecten van lichaamsgewicht en BMI op de blootstelling aan belimumab na subcutane toediening werden niet als klinisch betekenisvol geacht. Er was geen significante impact op de werkzaamheid en veiligheid gebaseerd op gewicht. Daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Overgang van intraveneuze naar subcutane toediening

SLE

Patiënten met SLE die overgaan van elke 4 weken 10 mg/kg intraveneuze toediening naar wekelijkse 200 mg subcutane toediening met gebruik van een 1 tot 4 weken overgangsinterval hadden voor toediening van de eerste dosis subcutaan belimumab serumconcentraties die dicht bij hun uiteindelijke steady-state dalconcentraties lagen (zie rubriek 4.2). Op basis van simulaties met farmacokinetische populatieparameters waren de gemiddelde belimumabconcentraties bij steady state voor elke week 200 mg subcutane toediening vergelijkbaar met die bij intraveneuze toediening van 10 mg/kg elke 4 weken.

Lupusnephritis

Op basis van farmacokinetische populatiesimulaties wordt voorspeld dat patiënten met lupusnephritis die overstappen van de intraveneuze toediening van 10 mg/kg naar de wekelijkse subcutane toediening van 200 mg, 1 tot 2 weken na het afronden van de eerste 2 intraveneuze doses, gemiddelde serumconcentraties belimumab hebben die vergelijkbaar zijn met die van patiënten die elke 4 weken 10 mg/kg intraveneus toegediend krijgen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Intraveneuze en subcutane toediening aan apen resulteerde in de verwachte afname van het aantal B-cellen in perifeer en lymfoïd weefsel zonder hiermee in verband staande toxicologische bevindingen.

Reproductieonderzoeken zijn uitgevoerd bij zwangere cynomolgusapen die elke twee weken tot aan 21 weken 150 mg/kg belimumab ontvingen als intraveneuze infusie (ongeveer 9 maal de te verwachten maximale humane klinische blootstelling). De belimumabbehandeling werd niet in

verband gebracht met directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit.

Behandelingsgerelateerde bevindingen waren beperkt tot de te verwachten reversibele afname van B-cellen bij zowel moederdieren als jongen en reversibele afname van IgM bij baby-apen. Na het stopzetten van de belimumabbehandeling herstelde het aantal B-cellen zich bij volwassen apen na ongeveer een jaar postpartum en bij jonge apen 3 maanden na de geboorte. De IgM-niveaus bij jongen die *in utero* waren blootgesteld aan belimumab hadden zich op de leeftijd van 6 maanden hersteld.

De effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij apen werden beoordeeld tijdens het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van belimumab bij doseringen tot en met 50 mg/kg. Er werden geen met de behandeling in verband staande veranderingen opgemerkt bij de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen van seksueel volwassen dieren. Een informele beoordeling van menstratiecycli bij vrouwtjes liet geen veranderingen zien die verband hielden met belimumab.

Aangezien belimumab een monoklonaal antilichaam is, zijn er geen genotoxiciteitsonderzoeken verricht. Er is geen carcinogeniteits- of vruchtbaarheidsonderzoek (bij mannen of bij vrouwen) uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Argininehydrochloride
Histidine
Histidinemonohydrochloride
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Eén enkele voorgevulde spuit of voorgevulde pen Benlysta kan gedurende een periode van maximaal 12 uur worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. De spuit of pen moet worden beschermd tegen licht en moet worden weggegooid als deze niet wordt gebruikt binnen de periode van 12 uur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde pen

1 ml oplossing in een spuit van type I-glas met een vaste naald (van roestvrijstaal) in een voorgevulde pen.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 4 voorgevulde pennen en een multiverpakking met 12 voorgevulde pennen voor eenmalige dosering (3 verpakkingen van 4 voorgevulde pennen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een spuit van type I-glas met een vaste naald (van roestvrijstaal) en een dopje op de naald.

Verkrijgbaar in een verpakking van 1 voorgevulde spuit en een verpakking van 4 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er worden onderaan de bijsluiter (zie Stapsgewijze instructies) begrijpelijke instructies gegeven voor subcutane toediening van Benlysta in een voorgevulde pen of voorgevulde spuit.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/003	1 voorgevulde pen
EU/1/11/700/004	4 voorgevulde pennen
EU/1/11/700/005	12 (3x4) voorgevulde pennen (multiverpakking)
EU/1/11/700/006	1 voorgevulde spuit
EU/1/11/700/007	4 voorgevulde spuiten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2011

Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Iedere injectieflacon bevat 120 mg belimumab. Na reconstitutie bevat de oplossing 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Iedere injectieflacon bevat 400 mg belimumab. Na reconstitutie bevat de oplossing 80 mg belimumab per ml.

Belimumab is een humaan, IgG1 λ -monoklonaal antilichaam, geproduceerd door middel van recombinant-DNA-techniek in een cellijn (NS0), afkomstig van zoogdieren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Benlysta is geïndiceerd als toegevoegde therapie bij patiënten van 5 jaar en ouder met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling (zie rubriek 5.1).

Benlysta is geïndiceerd in combinatie met immunosuppressieve achtergrondbehandelingen voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupusnephritis (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Benlysta mag alleen gestart en onder toezicht begeleid worden door een gekwalificeerde arts die ervaring heeft in de diagnosestelling en de behandeling van SLE. Benlysta-infusies moeten toegediend worden door een gekwalificeerde medische beroepsbeoefenaar die getraind is in het geven van infuustherapie.

Toediening van Benlysta kan leiden tot ernstige of levensbedreigende overgevoeligheds- en infuusreacties. Er is gemeld dat patiënten, verscheidene uren nadat de infusie was toegediend, symptomen van acute overgevoeligheid ontwikkelden. Het opnieuw optreden van klinisch significante reacties, na een aanvankelijk passende behandeling van de symptomen, is ook waargenomen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom moet Benlysta worden toegediend in een omgeving waar directe hulp

kan worden geboden om dergelijke reacties te behandelen. Patiënten moeten gedurende langere tijd (verscheidene uren) onder klinische supervisie blijven. Deze supervisie moet ten minste na de eerste twee infusies plaatsvinden, waarbij rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van een vertraagd optredende reactie.

Patiënten die met Benlysta worden behandeld, moeten geattendeerd worden op het potentiële risico van ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid en op de mogelijkheid van het vertraagd optreden of opnieuw optreden van symptomen. Iedere keer als Benlysta wordt toegediend, moet de bijsluiter aan de patiënt worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Dosering

Premedicatie waaronder een antihistaminicum, met of zonder een koortswerend middel, kan toegediend worden voor de infusie met Benlysta (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met SLE of actieve lupusnephritis, is het aanbevolen toedieningsregime 10 mg/kg Benlysta op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. De toestand van de patiënt moet voortdurend beoordeeld worden.

Bij patiënten met SLE moet, als er na 6 maanden behandeling geen verbetering in de controle van de aandoening optreedt, staken van de behandeling met Benlysta overwogen worden.

Bij patiënten met actieve lupusnephritis moet Benlysta gebruikt worden in combinatie met corticosteroiden en mycofenolaat of cyclofosfamide voor inductie of mycofenolaat of azathioprine voor onderhoud.

Overgang van intraveneuze naar subcutane toediening

SLE

Indien een patiënt met SLE wordt overgezet van de intraveneuze toediening van Benlysta naar de subcutane toediening moet de eerste subcutane injectie 1 tot 4 weken na de laatste intraveneuze dosis worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Lupusnephritis

Indien een patiënt met lupusnephritis wordt overgezet van intraveneuze toediening van Benlysta naar subcutane toediening, moet de eerste subcutane injectiedosis van 200 mg 1 tot 2 weken na de laatste intraveneuze dosis worden toegediend. Deze overgang moet plaatsvinden op enig moment nadat de patiënt de eerste 2 intraveneuze doses heeft voltooid (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Gegevens bij patiënten ≥ 65 jaar zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Benlysta dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij ouderen. Een dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Belimumab is bij een beperkt aantal SLE-patiënten met een verminderde nierfunctie onderzocht. Op basis van de beschikbare informatie is dosisaanpassing niet vereist bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie vanwege het gebrek aan gegevens (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken met Benlysta uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie. Het is onwaarschijnlijk dat bij patiënten met een verminderde leverfunctie een dosisaanpassing vereist is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

SLE

Het aanbevolen doseringsschema voor kinderen van 5 jaar en ouder is 10 mg/kg Benlysta op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen.

De veiligheid en werkzaamheid van Benlysta bij kinderen jonger dan 5 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Lupusnephritis

De veiligheid en werkzaamheid van Benlysta bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar met ernstige actieve lupusnephritis zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Benlysta wordt intraveneus toegediend per infuus en moet voor toediening gereconstitueerd en verdund worden. Voor instructies over reconstitutie, verdunding en opslag van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De infusie van Benlysta dient gedurende een periode van 1 uur plaats te vinden.

Benlysta mag niet als een intraveneuze bolusinjectie toegediend worden.

De infusiesnelheid kan verlaagd of de infusie kan onderbroken worden als er zich bij de patiënt een infuusreactie ontwikkelt. De infusie moet onmiddellijk gestopt worden wanneer bij de patiënt een potentieel levensbedreigende bijwerking optreedt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Benlysta is niet onderzocht bij de volgende volwassen en pediatrie patiëntengroepen en wordt niet aanbevolen bij:

- ernstige actieve lupus van het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 5.1)
- HIV
- een voorgeschiedenis van, of een aanwezige, hepatitis B of C
- hypogammaglobulinemie (IgG <400 mg/dl) of IgA-deficiëntie (IgA <10 mg/dl)
- een voorgeschiedenis van transplantatie van grote vitale organen, een hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie of een niertransplantatie

Gelijktijdig gebruik met een op B-cellen gerichte therapie

Beschikbare gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van rituximab met Benlysta bij patiënten met SLE niet (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Benlysta samen met een andere op B-cellen gerichte therapie wordt toegediend.

Infuusreacties en overgevoeligheid

Toediening van Benlysta kan resulteren in overgevoelighedsreacties en in infuusreacties. Deze reacties kunnen ernstig en fataal zijn. Wanneer een ernstige reactie optreedt, moet de toediening van Benlysta onderbroken worden en moet een passende medische therapie ingesteld worden (zie rubriek 4.2). Het risico op overgevoelighedsreacties is het grootst bij de eerste twee infusies; er moet echter rekening met dit risico worden gehouden bij elke toegediende infusie. Patiënten bij wie in het verleden meerdere geneesmiddelallergieën of significante overgevoelighedsreacties zijn opgetreden, kunnen een verhoogd risico lopen.

Premedicatie waaronder een antihistaminicum, met of zonder een koortswerend middel, kan toegediend worden voor de infusie van Benlysta. Er is onvoldoende kennis om te kunnen bepalen of premedicatie de frequentie of de ernst van de infusiereacties vermindert.

In klinisch onderzoek werden ernstige infuus- en overgevoelighedsreacties aangetroffen bij ongeveer 0,9% van de volwassen patiënten. Dit betrof onder meer anafylactische reacties, bradycardie, hypotensie, angio-oedeem en dyspneu. Infuusreacties traden vaker op gedurende de eerste twee infusen en hadden de neiging minder te worden bij volgende infusen (zie rubriek 4.8). Er is gemeld dat patiënten, verscheidene uren nadat de infusie was toegediend, symptomen van acute overgevoelighedsreacties ontwikkelden. Het opnieuw optreden van klinisch significante reacties, na een aanvankelijk passende behandeling van de symptomen, is ook waargenomen (zie de rubrieken 4.2 en 4.8). Daarom moet Benlysta worden toegediend in een omgeving waar directe hulp kan worden geboden om dergelijke reacties te behandelen. Patiënten moeten gedurende langere tijd (verscheidene uren) onder klinische supervisie blijven. Deze supervisie moet ten minste na de eerste twee infusies plaatsvinden, waarbij rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van een vertraagd optredende reactie. De patiënten moeten ingelicht worden over de mogelijkheid van overgevoelighedsreacties op de dag van, tot enkele dagen na, de infusie. Ze moeten geïnformeerd worden over mogelijke verschijnselen en symptomen en over de mogelijkheid van het opnieuw optreden van deze reacties. De patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij een van deze symptomen ervaren. Iedere keer als Benlysta wordt toegediend, moet de bijsluiter aan de patiënt worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Niet-acute overgevoelighedsreacties van het vertraagde type zijn ook waargenomen en omvatten symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn en gezichtsoedeem.

Infecties

Het werkingsmechanisme van belimumab zou het risico op het ontwikkelen van infecties bij volwassenen en kinderen met lupus, waaronder opportunistische infecties, kunnen verhogen, en jongere kinderen kunnen een hoger risico lopen. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van ernstige infecties gelijk bij de Benlysta- en placebogroepen; fatale infecties (zoals longontsteking en sepsis) kwamen echter vaker voor bij patiënten die Benlysta kregen ten opzichte van placebo (zie rubriek 4.8). Pneumokokkenvaccinatie moet worden overwogen voordat er met de behandeling met Benlysta wordt gestart. Benlysta moet niet worden gestart bij patiënten met actieve ernstige infecties (waaronder ernstige chronische infecties). Artsen moeten voorzichtigheid betrachten en zorgvuldig afwegen of verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's wanneer zij het gebruik van Benlysta bij patiënten met een verleden van een steeds terugkerende infectie in overweging nemen. Artsen moeten patiënten instrueren contact op te nemen met hun zorgverlener wanneer ze symptomen van een infectie ontwikkelen. Patiënten bij wie zich een infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling met Benlysta ondergaan, moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden en er moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt of de immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, moet worden onderbroken tot de infectie is verdwenen. Het risico van het gebruik van Benlysta bij patiënten met actieve of latente tuberculose is onbekend.

Depressie en suïcidaliteit

Tijdens gecontroleerde klinische intraveneuze en subcutane onderzoeken zijn psychische aandoeningen (depressie, suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, inclusief suïcide) vaker gemeld bij

patiënten die Benlysta kregen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de behandeling met Benlysta moeten artsen het risico op depressie en suïcide beoordelen, waarbij ze rekening moeten houden met de medische voorgeschiedenis en huidige psychische toestand van de patiënt, en moeten ze tijdens de behandeling de patiënten blijven monitoren. Artsen moeten patiënten (en mantelzorgers indien van toepassing) het advies geven contact op te nemen met hun zorgverlener over nieuwe of verslechterende psychische symptomen. Bij patiënten die last krijgen van dergelijke verschijnselen moet worden overwogen de behandeling te stoppen.

Ernstige bijwerkingen van de huid

Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met Benlysta. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van SJS en TEN en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet onmiddellijk gestopt worden met het gebruik van Benlysta en moet een alternatieve behandeling overwogen worden. Als de patiënt bij het gebruik van Benlysta SJS of TEN ontwikkeld heeft, mag bij die patiënt nooit opnieuw gestart worden met een behandeling met Benlysta.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld bij de behandeling van SLE met Benlysta. Artsen moeten in het bijzonder alert zijn op symptomen die op PML lijken te wijzen die patiënten zelf mogelijk niet opvallen (zoals cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen of klachten). Patiënten moeten worden gecontroleerd op elk van deze nieuwe of verergerende symptomen of klachten, en mochten dergelijke symptomen/klachten optreden, dan moeten verwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen met betrekking tot PML worden overwogen indien klinisch geïndiceerd. Indien er een vermoeden van PML bestaat, dan moet immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, worden opgeschort totdat PML is uitgesloten. Indien PML wordt bevestigd, moet de immunosuppressieve behandeling, waaronder Benlysta, worden gestaakt.

Immunisatie

Levende vaccins mogen niet binnen 30 dagen voorafgaand, of gelijktijdig met, Benlysta gegeven worden, aangezien de klinische veiligheid niet vastgesteld is. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire infectietransmissie van personen die levende vaccins kregen naar patiënten die Benlysta kregen.

Vanwege zijn werkingsmechanisme zou belimumab kunnen interfereren met de respons op immunisaties. Echter, in een klein onderzoek waarin de respons op een 23-valent pneumokokkenvaccin werd geëvalueerd, was de totale immuunrespons op de verschillende serotypen bij SLE-patiënten die Benlysta kregen vergelijkbaar met die bij patiënten die de standaard immunosuppressieve behandeling kregen ten tijde van de vaccinatie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken over de respons op andere vaccins.

Een beperkt aantal gegevens lijkt erop te wijzen dat Benlysta niet significant het vermogen beïnvloedt om een beschermende immuunrespons te handhaven op immunisaties die ontvangen werden voorafgaand aan de toediening van Benlysta. In een subonderzoek werd gevonden dat een kleine groep patiënten, die eerder tetanus-, pneumokokken- of griepvaccinaties hadden ontvangen, beschermende titers konden handhaven na een behandeling met Benlysta.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Immuunmodulerende geneesmiddelen, waaronder Benlysta, kunnen het risico van een maligniteit doen toenemen. Er moet voorzichtigheid betracht worden wanneer behandeling met Benlysta overwogen wordt bij patiënten die bekend zijn met een maligniteit uit het verleden, of wanneer overwogen wordt door te gaan met een behandeling bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Patiënten met een maligne neoplasma in de afgelopen 5 jaar zijn niet onderzocht, met uitzondering van patiënten met volledig weggesneden of adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinomen van de huid of baarmoederhalskanker.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd. De vorming van sommige CYP450-enzymen wordt onderdrukt door toegenomen gehalten van bepaalde cytokinen tijdens een chronische ontsteking. Het is niet bekend of belimumab een indirecte modulator van dergelijke cytokinen kan zijn. Een risico op indirecte reductie van CYP-activiteit door belimumab kan niet worden uitgesloten. Er moet bij de start of het staken van de behandeling met belimumab therapeutische controle worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met CYP-substraten met een smalle therapeutische index, waarbij de dosering individueel wordt aangepast (bijv. warfarine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Benlysta en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste behandeling.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Benlysta bij zwangere vrouwen. Behalve een te verwachten farmacologisch effect, namelijk een reductie van het aantal B-cellen, duiden de resultaten van dieronderzoek bij apen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Benlysta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of belimumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of systemisch wordt geabsorbeerd na orale opname. Belimumab werd echter wel gedetecteerd in melk van vrouwelijke apen die eenmaal per twee weken 150 mg/kg kregen toegediend.

Omdat antilichamen (IgG) van de moeder in de moedermelk worden uitgescheiden, wordt aanbevolen dat er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Benlysta moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van belimumab op de menselijke vruchtbaarheid. Effecten op de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet formeel geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er wordt geen nadelige invloed voorspeld op dergelijke activiteiten, de farmacologie van belimumab in ogenschouw nemend. Er moet rekening gehouden worden met de

klinische toestand van de patiënt en met het bijwerkingenprofiel van Benlysta wanneer men de capaciteiten van de patiënt beschouwt om taken te verrichten die beoordelingsvermogen en motorische of cognitieve vaardigheden vereisen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij volwassenen

De veiligheid van belimumab bij patiënten met SLE is geëvalueerd in drie placebogecontroleerde intraveneuze onderzoeken vóór de registratie en één daaropvolgend regionaal placebogecontroleerd intraveneus onderzoek, één placebogecontroleerd subcutaan onderzoek en twee placebogecontroleerde intraveneuze postmarketingonderzoeken; de veiligheid bij patiënten met actieve lupusnephritis is geëvalueerd in één placebogecontroleerd intraveneus onderzoek.

De in de tabel hieronder gepresenteerde gegevens geven de blootstelling weer bij 674 patiënten met SLE uit de drie klinische onderzoeken vóór de registratie en 470 patiënten uit het daaropvolgende placebogecontroleerde onderzoek die Benlysta intraveneus kregen toegediend (10 mg/kg gedurende een 1 uur durende periode op dagen 0, 14, 28 en dan iedere 28 dagen tot 52 weken) en 556 patiënten met SLE die werden blootgesteld aan Benlysta subcutaan (maximaal 52 weken eenmaal per week 200 mg). Bij enige patiënten met SLE strekken deze veiligheidsgegevens zich uit over een periode van meer dan 52 weken. De gegevens geven de aanvullende blootstelling weer bij 224 patiënten met actieve lupusnephritis die Benlysta intraveneus kregen (10 mg/kg gedurende maximaal 104 weken). Gegevens uit postmarketingrapportages zijn ook bijgevoegd.

Het merendeel van de patiënten kreeg eveneens een of meer van de volgende gelijktijdige behandelingen voor SLE: corticosteroïden, immunomodulerende geneesmiddelen, antimalariamiddelen, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen.

Bijwerkingen werden gemeld bij 84% van de met Benlysta behandelde patiënten en bij 87% van de met placebo behandelde patiënten. De meest frequent gemelde bijwerking ($\geq 5\%$ van de patiënten met SLE die met Benlysta behandeld werden terwijl ze ook een standaardbehandeling kregen en bij een percentage $\geq 1\%$ hoger dan placebo) was nasofaryngitis. Bij de met Benlysta behandelde patiënten stopte 7% met de behandeling als gevolg van bijwerkingen en bij de met placebo behandelde patiënten 8%.

De meest frequent gemelde bijwerkingen ($> 5\%$ van de patiënten met actieve lupusnephritis die met Benlysta behandeld werden terwijl ze ook een standaardbehandeling kregen) waren luchtweginfecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties en herpes zoster. Van de met Benlysta behandelde patiënten stopte 12,9% met de behandeling als gevolg van bijwerkingen en van de met placebo behandelde patiënten 12,9%.

Ernstige bijwerkingen van de huid: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld in verband met behandeling met Benlysta (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en naar frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie die wordt weergegeven is de hoogste die is gezien, bij ongeacht welke formulering.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen ¹	Zeer vaak	Bacteriële infecties, bijvoorbeeld bronchitis, urineweginfectie
	Vaak	Virale gastro-enteritis, faryngitis, nasofaryngitis, virale luchtweginfectie van de bovenste luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties ²
	Soms	Anafylactische reactie
	Zelden	Niet-acute overgevoeligheidsreacties van het vertraagde type
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie
	Soms	Suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Migraine
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Injectieplaatsreacties ³ , urticaria, rash
	Soms	Angio-oedeem
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties ² , koorts

¹ Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' en rubriek 4.4 'Infecties' voor verder informatie.

² 'Overgevoeligheidsreacties' is een verzamelnaam voor een groep begrippen, waaronder anafylaxie, die zich kunnen openbaren met een scala aan symptomen zoals hypotensie, angio-oedeem, urticaria of andere vormen van rash, pruritus en dyspneu. 'Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties' is een verzamelnaam voor een groep begrippen die zich kunnen openbaren met een scala aan symptomen zoals bradycardie, myalgie, hoofdpijn, rash, urticaria, koorts, hypotensie, hypertensie, duizeligheid en artralgie. Omdat er een overlapping is wat betreft klachten en symptomen is het niet mogelijk om in alle gevallen onderscheid te maken tussen overgevoeligheidsreacties en infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties.

³ Dit is alleen van toepassing bij de subcutane formulering.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens die hieronder worden gepresenteerd zijn gegroepeerd uit de drie intraveneuze klinische onderzoeken vóór de registratie (alleen de 10 mg/kg intraveneuze dosering) en het subcutane klinische onderzoek. Bij de 'Infecties' en 'Psychische stoornissen' zijn ook gegevens opgenomen uit een postmarketingonderzoek.

Infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties en overgevoeligheid: infuus- of injectie-gerelateerde systemische reacties en overgevoeligheidsreacties werden over het algemeen waargenomen op de dag van toediening, maar acute overgevoeligheidsreacties kunnen ook plaatsvinden enkele dagen na de toediening. Patiënten bij wie in het verleden meerdere geneesmiddelallergieën of significante overgevoeligheidsreacties zijn opgetreden, kunnen een verhoogd risico lopen.

De incidentie van infuusreacties en overgevoeligheidsreacties na intraveneuze toediening die optreedt binnen 3 dagen na toediening van een infusie was 12% bij de groep die Benlysta kreeg en 10% in de placebogroep. Hierbij moesten respectievelijk 1,2% en 0,3% van de patiënten definitief met de behandeling stoppen.

Infecties: de totale infectie-incidentie bij intraveneuze en subcutane pre-registratie SLE studies was 63% in beide groepen die Benlysta of placebo kregen. Infecties die bij ten minste 3% van de Benlysta-patiënten en ten minste 1% vaker dan bij de placebopatiënten optraden, waren virale luchtweginfecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis en bacteriële urineweginfecties. Ernstige infecties traden op bij 5% van de patiënten in beide groepen die Benlysta of placebo kregen; ernstige opportunistische infecties bij respectievelijk 0,4% en 0% hiervan. Bij 0,7% van de Benlysta-patiënten en bij 1,5% van de placebopatiënten leidden infecties tot stopzetting van de behandeling. Sommige infecties waren ernstig of fataal.

Voor informatie over infecties die zijn gezien bij pediatrische patiënten met SLE, zie de rubriek Pediatrische patiënten hieronder.

In het lupusnephritis-onderzoek kregen patiënten een standaardbehandeling als achtergrondbehandeling (zie rubriek 5.1) en was de totale infectie-incidentie 82% bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met 76% bij patiënten die placebo kregen. Ernstige infecties traden op bij 13,8% van de patiënten die Benlysta kregen en bij 17,0% van de patiënten die placebo kregen. Fatale infecties traden op bij 0,9% (2/224) van de patiënten die Benlysta kregen en bij 0,9% (2/224) van de patiënten die placebo kregen.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, 52 weken durend postmarketing SLE-veiligheidsonderzoek (BEL115467) waarin mortaliteit en specifieke bijwerkingen bij volwassenen werden beoordeeld, traden ernstige infecties op bij 3,7% van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg intraveneus kregen en bij 4,1% van de patiënten die placebo kregen. Fatale infecties (zoals longontsteking en sepsis) traden echter op bij 0,45% (9/2002) van de patiënten die Benlysta kregen versus 0,15% (3/2001) van de patiënten die placebo kregen, terwijl de incidentie van mortaliteit door alle oorzaken respectievelijk 0,50% (10/2002) was versus 0,40% (8/2001). De meeste fatale infecties werden gedurende de eerste 20 weken van de behandeling met Benlysta gezien.

Psychische stoornissen: in de intraveneuze klinische SLE-onderzoeken vóór de registratie werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 1,2% (8/674) van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg kregen en bij 0,4% (3/675) van de patiënten die placebo kregen. Ernstige depressie werd gemeld bij 0,6% (4/674) van de patiënten die Benlysta 10 mg/kg kregen en bij 0,3% (2/675) van de patiënten die placebo kregen. Er waren twee gevallen van suicide in de groep patiënten die met Benlysta werd behandeld (onder wie een patiënt die 1 mg/kg Benlysta kreeg).

In een postmarketing SLE-onderzoek werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 1,0% (20/2002) van de patiënten die Benlysta kregen en bij 0,3% (6/2001) van de patiënten die placebo kregen. Ernstige depressie werd gemeld bij 0,3% (7/2002) van de patiënten die Benlysta kregen en bij

< 0,1% (1/2001) van de patiënten die placebo kregen. De totale incidentie van ernstige suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag of automutilatie zonder suïcidale intentie was 0,7% (15/2002) bij patiënten die Benlysta kregen en 0,2% (5/2001) in de placebogroep. In geen van de groepen werd suïcide gemeld.

In de bovenstaande intraveneuze SLE-onderzoeken werden patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen niet uitgesloten.

In het subcutane klinische SLE-onderzoek, waarin patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen werden uitgesloten, werden ernstige psychische voorvallen gemeld bij 0,2% (1/556) van de patiënten die Benlysta kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen. In geen van de groepen werden voorvallen vanwege ernstige depressie of gevallen van suïcide gemeld.

Leukopenie: de incidentie van als bijwerking gemelde leukopenie bij patiënten met SLE was 3% in de Benlystagroep en 2% in de placebogroep.

Maag-darmstelselaandoeningen: obese patiënten [*body mass index* (BMI) > 30 kg/m²] met SLE die met intraveneus toegediende Benlysta behandeld werden, meldden in verhouding meer misselijkheid, braken en diarree dan met placebo behandelde patiënten en dan patiënten met een normaal gewicht (BMI ≥18,5 tot ≤30 kg/m²). Geen van deze maag-darmstelselklachten bij obese patiënten was ernstig.

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij pediatrische patiënten is gebaseerd op veiligheidsgegevens gedurende 52 weken uit een placebogecontroleerd onderzoek waarin 53 patiënten (van 6 tot 17 jaar oud) met SLE Benlysta kregen (10 mg/kg intraveneus op dag 0, 14, 28 en vervolgens om de 28 dagen, tegen een achtergrond van gelijktijdige behandelingen). Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gezien bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder (n=43). De veiligheidsgegevens bij kinderen jonger dan 12 jaar (n=10) zijn beperkt.

Infecties

Groep met 5- tot 11-jarigen: infecties werden gemeld bij 8/10 patiënten die Benlysta kregen en 3/3 patiënten die placebo kregen, en ernstige infecties werden gemeld bij 1/10 patiënten die Benlysta kregen en 2/3 patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

Groep met 12- tot 17-jarigen: infecties werden gemeld bij 22/43 patiënten die Benlysta kregen en 25/37 patiënten die placebo kregen, en ernstige infecties werden gemeld bij 3/43 patiënten die Benlysta kregen en 3/37 patiënten die placebo kregen. In de open-label extensiefase was er één fatale infectie bij een patiënt die Benlysta kreeg.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring wat betreft overdosering met Benlysta. Bijwerkingen gemeld in verband met gevallen van overdosering waren consistent met de bijwerkingen die voor belimumab te verwachten zijn.

Twee doses tot aan 20 mg/kg, per intraveneus infuus toegediend met een tussenpoos van 21 dagen, zijn aan mensen toegediend. Bij deze doses was er geen toename in de incidentie of in de ernst van de bijwerkingen in vergelijking met doses van 1, 4, of 10 mg/kg.

Wanneer er onbedoeld een overdosering heeft plaatsgevonden, moeten de patiënten nauwgezet geobserveerd worden en moet, indien nodig, ondersteunende behandeling worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG04

Werkingsmechanisme

Belimumab is een humaan IgG1 λ -monoklonaal antilichaam, specifiek voor het oplosbare humane B-lymfocytestimulerende eiwit (BLyS, ook wel BAFF en TNFSF13B genoemd). Belimumab blokkeert de binding van oplosbaar BLyS, een B-celoverlevingsfactor, aan de receptoren hiervan op B-cellen. Belimumab bindt niet direct aan B-cellen, maar door de binding van BLyS remt belimumab de overleving van B-cellen, waaronder autoreactieve B-cellen, en vermindert hierbij de differentiatie van B-cellen tot plasmacellen die immuunglobuline produceren.

De BLyS-niveaus zijn verhoogd bij patiënten met SLE en andere auto-immuunaandoeningen. Er is een verband tussen de BLyS-niveaus in plasma en de ziekteactiviteit van SLE. De relatieve bijdrage van BLyS-niveaus aan de pathofysiologie van SLE wordt niet volledig begrepen.

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek met intraveneus toegediend Benlysta werden veranderingen bij biomarkers gezien. Bij volwassen patiënten met SLE met hypergammaglobulinemie werd rond week 52 een normalisatie van de IgG-niveaus waargenomen bij respectievelijk 49% en 20% van de patiënten op Benlysta en op placebo.

Bij patiënten met SLE met anti-dsDNA-antilichamen was 16% van de met Benlysta behandelde patiënten na 52 weken anti-dsDNA-negatief, vergeleken met 7% van de met placebo behandelde patiënten.

Bij patiënten met SLE met lage complementniveaus werd na 52 weken een normalisering van C3 en C4 waargenomen bij respectievelijk 38% en 44% van de Benlysta-patiënten en bij 17% en 18% van de placebopatiënten.

Van de antifosfolipide antilichamen werd alleen het anticardiolipine antilichaam gemeten. Bij het anticardiolipine IgA-antilichaam werd na week 52 een afname van 37% ($p=0,0003$) gezien, bij het anticardiolipine IgG-antilichaam werd na week 52 een afname van 26% ($p=0,0324$) gezien en bij het anticardiolipine IgM werd een afname van 25% ($p=NS$, 0,46) gezien.

Het optreden van veranderingen van B-celniveaus (waaronder naïeve, geheugen- en geactiveerde B-cellen en plasmacellen) en IgG-niveaus bij patiënten met SLE bij wie de behandeling met intraveneus toegediend belimumab werd voortgezet, werd in een langetermijn niet-gecontroleerde extensiestudie gevolgd. Na 7,5 jaar behandelen (waarbij inbegrepen de 72 weken durende oorspronkelijke studie), werd een aanzienlijke en aanhoudende afname waargenomen in diverse B-celsubsets, resulterend in een 87% mediane afname van naïeve B-cellen, 67% in geheugen-B-cellen, 99% in geactiveerde B-cellen, en een 92% mediane afname in plasmacellen na meer dan 7 jaar behandelen. Na ongeveer 7 jaar werd een 28% mediane afname van IgG-niveaus waargenomen; bij 1,6% van de proefpersonen namen de IgG-niveaus af tot onder 400 mg/dl. Gedurende de looptijd van de studie bleef de gerapporteerde incidentie van bijwerkingen over het geheel genomen stabiel of nam af.

Na behandeling met Benlysta (10 mg/kg intraveneus) of placebo was er bij patiënten met actieve lupusnephritis sprake van een toename van de IgG-niveaus in serum, die gepaard ging met afgenomen proteïnurie. Zoals verwacht met het bekende werkingsmechanisme van belimumab werden in vergelijking met placebo kleinere toenames in de IgG-niveaus in serum gezien in de Benlystagroep. In

week 104 was de mediane procentuele toename ten opzichte van baseline in IgG 17% voor Benlysta en 37% voor placebo. Waargenomen afnamen van auto-antilichamen, toenames in complement en afnamen in circulerende totale B-cellen en B-celsubsets kwamen overeen met die in de SLE-studies.

In één onderzoek bij pediatrische patiënten met SLE (van 6 tot 17 jaar oud) kwam de farmacodynamische respons overeen met de gegevens bij volwassenen.

Immunogeniciteit

De sensitiviteit van de analysemethode voor neutraliserende antilichamen en voor niet-specifieke antilichamen tegen medicijnen wordt beperkt door de aanwezigheid van het actieve geneesmiddel in de verzamelde monsters. De werkelijke aanwezigheid van neutraliserende antilichamen en niet-specifieke antilichamen tegen medicijnen in de onderzoekspopulatie is daarom niet bekend. In de twee fase III SLE-onderzoeken bij volwassenen hadden 4 van de 563 patiënten (0,7%) in de 10 mg/kg-groep en 27 van de 559 patiënten (4,8%) in de 1 mg/kg-groep een positief testresultaat op continue aanwezigheid van antilichamen tegen belimumab. Onder de continue positieve proefpersonen in de fase III SLE-onderzoeken ondervonden 1/10 (10%), 2/27 (7%) en 1/4 (25%) in respectievelijk de placebo-, de 1 mg/kg- en de 10 mg/kg-groep infusiereacties op een dag waarop zij een dosis kregen. Allemaal waren deze infusiereacties niet-ernstig en licht tot matig qua intensiteit. Bij weinig patiënten met antilichamen tegen medicijnen werden ernstige/intense bijwerkingen gemeld. Het percentage infusiereacties onder de continue positieve personen was vergelijkbaar met dat onder de patiënten zonder antilichamen tegen medicijnen, respectievelijk 75/552 (14%), 78/523 (15%) en 83/559 (15%) in de placebo-, de 1 mg/kg- en de 10 mg/kg-groep.

In het lupusnephritis-onderzoek waarin 224 patiënten Benlysta 10 mg/kg intraveneus kregen toegediend, werden geen anti-belimumab-antilichamen gedetecteerd.

In één onderzoek bij pediatrische patiënten met SLE van 6 tot 17 jaar oud (n=53) ontwikkelde geen van de patiënten antilichamen tegen belimumab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

SLE

Intraveneus infuus bij volwassenen

De werkzaamheid van intraveneus toegediend Benlysta werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij 1.684 patiënten met een klinische diagnose van SLE volgens de classificatiecriteria van de ACR (*American College of Rheumatology*). Bij de screening hadden de patiënten actieve SLE, gedefinieerd als een SELENA-SLEDAI-score ≥ 6 (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) en positieve testresultaten op antinucleaire antilichamen (ANA-titer $\geq 1:80$ en/of een positieve anti-dsDNA [≥ 30 eenheden/ml]). De patiënten ontvingen een stabiele SLE-behandeling bestaande uit (als monotherapie of als combinatie): corticosteroïden, antimalariamiddelen, NSAID's of andere immunosuppressiva. De twee onderzoeken hadden dezelfde opzet, behalve dat BLISS-76 een onderzoek was dat 76 weken duurde terwijl BLISS-52 een onderzoek was van 52 weken. In beide onderzoeken werd het primaire werkzaamheidseindpunt na 52 weken geëvalueerd. Patiënten met ernstige actieve lupusnephritis en patiënten met ernstige actieve lupus van het centraal zenuwstelsel (CZS-lupus) werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

BLISS-76 werd voornamelijk uitgevoerd in Noord-Amerika en in West-Europa. Tot de standaardbehandeling behoorden corticosteroïden (76%; $> 7,5$ mg/dag 46%), immunosuppressiva (56%), en middelen tegen malaria (63%).

BLISS-52 werd uitgevoerd in Zuid-Amerika, Oost-Europa, Azië en Australië. Tot de standaardbehandeling behoorden corticosteroïden (96%; $> 7,5$ mg/dag 69%), immunosuppressiva (42%), en middelen tegen malaria (67%).

Bij de start van het onderzoek had 52% van de patiënten een hoge ziekteactiviteit (SELENA-SLEDAI-score ≥ 10), bij 59% van de patiënten was sprake van mucocutane, bij 60% van skeletspier-, bij 16% van hematologische, bij 11% van renale en bij 9% van bloedvatbetrokkenheid (BILAG A of B bij de start).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samengesteld eindpunt (*SLE Responder Index* [SRI]), waarbij respons gedefinieerd werd als het bereiken na 52 weken van elk van de volgende criteria, vergeleken met de start van het onderzoek:

- ≥ 4 punten afname van de SELENA-SLEDAI-score, en
- geen nieuwe *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A-orgaandomeinscore of 2 nieuwe BILAG B-orgaandomeinscores, en
- geen verslechtering ($< 0,30$ toename in punten) van de algehele beoordeling door de arts (*Physician's Global Assessment score* [PGA])

Bij de SLE Responder Index wordt de verbetering in ziekteactiviteit van SLE gemeten, zonder verslechtering in enig orgaansysteem of in de algehele toestand van de patiënt.

Tabel 1. Responspercentage na 52 weken

Respons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 en BLISS-52 gepooled	
	Placebo ¹ (n=275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n=273)	Placebo ¹ (n=287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n=290)	Placebo ¹ (n=562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n=563)
SLE responder index	33,8%	43,2% (p = 0,021)	43,6%	57,6% (p = 0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
Waargenomen verschil versus placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Onderdelen van de SLE responder index						
Percentage patiënten met een afname van SELENA-SLE DAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p = 0,006)	46,0%	58,3% (p = 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
Percentage patiënten met geen verslechtering van de BILAG-index	65,1%	69,2% (p = 0,32)	73,2%	81,4% (p = 0,018)	69,2%	75,5% (p = 0,019)
Percentage patiënten met geen verslechtering van de PGA	62,9%	69,2% (p = 0,13)	69,3%	79,7% (p = 0,0048)	66,2%	74,6% (p = 0,0017)

¹ Alle patiënten kregen standaardbehandeling.

In een gepoolde analyse van beide onderzoeken was het percentage patiënten dat bij de start van het onderzoek meer dan 7,5 mg/dag prednison (of een equivalent hiervan) ontving en bij wie de gemiddelde corticosteroidendosis met minstens 25% verminderd werd tot een dosis equivalent aan $\leq 7,5$ mg/dag prednison tijdens de weken 40 tot 52, in de Benlystagroep 17,9% en in de placebogroep 12,3% (p = 0,0451).

Een opvlamming van SLE was gedefinieerd volgens de gemodificeerde *SELENA SLEDAI SLE Flare Index*. De mediane tijd tot de eerste opvlamming was vertraagd in de gepoolde groep die Benlysta ontving vergeleken met de placebogroep (110 versus 84 dagen, hazard ratio = 0,84, p = 0,012). Ernstige opvlammingen werden waargenomen bij 15,6% van de Benlystagroep vergeleken met 23,7% van de placebogroep gedurende de 52 weken waarin de patiënten gevolgd werden (waargenomen behandelingsverschil = -8,1%, hazard ratio = 0,64, p = 0,0011).

In de Benlystagroep werd bij de gepoolde analyse een verbetering aangetoond van de vermoeidheid, gemeten met de FACIT-Fatigue-schaal, vergeleken met placebo. De gemiddelde verandering van de score na 52 weken vergeleken met de uitgangswaarde is bij Benlysta significant groter dan bij placebo

(4,70 versus 2,46, $p = 0,0006$).

Bij univariate en multivariate analyse van het primaire eindpunt bij van tevoren gespecificeerde subgroepen werd aangetoond dat het grootste voordeel waargenomen werd bij patiënten met een hogere ziekteactiviteit inclusief patiënten met SELENA-SLEDAI-scores ≥ 10 , of patiënten die steroïden nodig hadden om hun ziekte onder controle te houden, of patiënten met lage complementniveaus.

Bij post hoc analyse zijn subgroepen geïdentificeerd die sterk reageren, zoals patiënten met een laag complement en een positieve anti-dsDNA bij de start van het onderzoek, zie tabel 2 voor resultaten van dit voorbeeld van een groep met een hogere ziekte-activiteit. Van deze patiënten had 64,5% SELENA-SLEDAI-scores ≥ 10 als uitgangswaarde.

Tabel 2. Patiënten met een laag complement en een positieve anti-dsDNA bij de start van het onderzoek

Subgroep	Anti-dsDNA-positief EN laag complement	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
BLISS-76 en BLISS-52 gepoolde gegevens		
SRI-respons na 52 weken (%)	31,7	51,5 ($p < 0,0001$)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		19,8
SRI-respons (exclusief veranderingen in complement en anti-dsDNA) na 52 weken (%)	28,9	46,2 ($p < 0,0001$)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		17,3
Ernstige opvlammingen gedurende 52 weken		
Patiënten met een ernstige opvlamming (%)	29,6	19,0
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		10,6
Tijd tot een ernstige opvlamming [hazard ratio (95%-BI)]		0,61 (0,44, 0,85) ($p = 0,0038$)
Prednisonreductie $\geq 25\%$ vanaf start van het onderzoek naar $\leq 7,5$ mg/dag tijdens de weken 40 tot en met 52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 ($p = 0,0964$)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		6,3
Verbetering FACIT-vermoeidheidsscore in 52 weken vanaf de start van het onderzoek (gemiddeld)	1,99	4,21 ($p = 0,0048$)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (gemiddeld verschil)		2,21
BLISS-76-onderzoek alleen	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI-respons na 76 weken (%)	27,5	39,6 ($p = 0,0160$)
Waargenomen behandelingsverschil versus placebo (%)		12,1

¹ Bij patiënten met aan de start van het onderzoek een prednison dosis $>7,5$ mg/dag.

De werkzaamheid en veiligheid van Benlysta in combinatie met een enkele cyclus rituximab zijn onderzocht in een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 104 weken onderzoek bij 292 patiënten (BLISS-BELIEVE). Het primaire eindpunt was de proportie patiënten met een staat van ziektecontrole gedefinieerd als een SLEDAI-2K score ≤ 2 , bereikt zonder immunosuppressiva en met corticosteroiden op een prednison-equivalente dosis van ≤ 5 mg/dag in week 52. Dit werd bereikt bij 19,4 % (n = 28/144) van de patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met rituximab en bij 16,7 % (n = 12/72) van de patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met placebo (oddsratio 1,27; 95 % BI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Een hogere frequentie bijwerkingen (91,7 % versus 87,5 %), ernstige bijwerkingen (22,2 % versus 13,9 %) en ernstige infecties (9,0 % versus 2,8 %) werd waargenomen bij patiënten behandeld met Benlysta in combinatie met rituximab vergeleken met Benlysta in combinatie met placebo.

Lupusnephritis

In de hierboven beschreven intraveneuze SLE onderzoeken werden patiënten met ernstige actieve lupusnephritis uitgesloten van deelname; bij 11% van de patiënten was er echter wel renale betrokkenheid op baseline (op basis van BILAG A- of B-beoordeling). Het volgende onderzoek is uitgevoerd naar actieve lupusnephritis.

De werkzaamheid en veiligheid van Benlysta 10 mg/kg intraveneus, toegediend gedurende een periode van 1 uur op dag 0, 14, 28 en vervolgens elke 28 dagen, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd, fase III-onderzoek van 104 weken (BEL114054) bij 448 patiënten met actieve lupusnephritis. De patiënten hadden een klinische diagnose van SLE volgens de classificatiecriteria van de ACR, biopsiebewezen lupusnephritis klasse III, IV en/of V en hadden actieve nierziekte bij de screening die standaardbehandeling vereiste. De standaardbehandeling omvatte corticosteroiden, 0 tot 3 intraveneuze toedieningen methylprednisolon (500 tot 1000 mg per toediening), gevolgd door orale prednison 0,5 tot 1 mg/kg/dag met een totale dagdosis ≤ 60 mg/dag en verlaagd tot ≤ 10 mg/dag in Week 24, met:

- mycofenolaatmofetil 1 tot 3 g/dag oraal of mycofenolaat natrium 720 tot 2160 mg/dag voor inductie en onderhoud of
- cyclofosfamide 500 mg intraveneus iedere 2 weken gedurende 6 infusies als inductie gevolgd door azathioprine oraal met een beoogde dosis van 2 mg/kg/dag voor onderhoud.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in Azië, Noord-Amerika, Zuid-Amerika en Europa. De mediane leeftijd van de patiënten was 31 jaar (variatie: 18 tot 77 jaar); het merendeel (88%) was vrouw.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was 'Primary Efficacy Renal Response' (PERR) in week 104 gedefinieerd als een respons in week 100 bevestigd door een herhaalde meting in week 104 van de volgende parameters: urineproteïne:creatinine-ratio (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² of geen afname in eGFR van $> 20\%$ ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming.

De belangrijkste secundaire eindpunten waren onder meer:

- 'Complete Renal Response' (CRR) gedefinieerd als een respons in week 100 bevestigd door een herhaalde meting in week 104 van de volgende parameters: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) en eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² of geen afname in eGFR van $> 10\%$ ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming.
- PERR in week 52.
- Tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden (niergerelateerd voorval wordt gedefinieerd als eerste optreden van nierziekte in het eindstadium, verdubbeling van creatinine in serum, achteruitgang van de nieren [gedefinieerd als toegenomen proteïnurie en/of afgenomen nierfunctie] of het krijgen van niet toegestane, nierziekte-gerelateerde therapie).

Voor PERR- en CRR-eindpunten moest de behandeling met steroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg/dag vanaf week 24 om als respondent beschouwd te worden. Voor deze eindpunten werden patiënten die

de behandeling voortijdig staakten, die verboden medicatie kregen of die voortijdig stopten met het onderzoek beschouwd als non-respondenten.

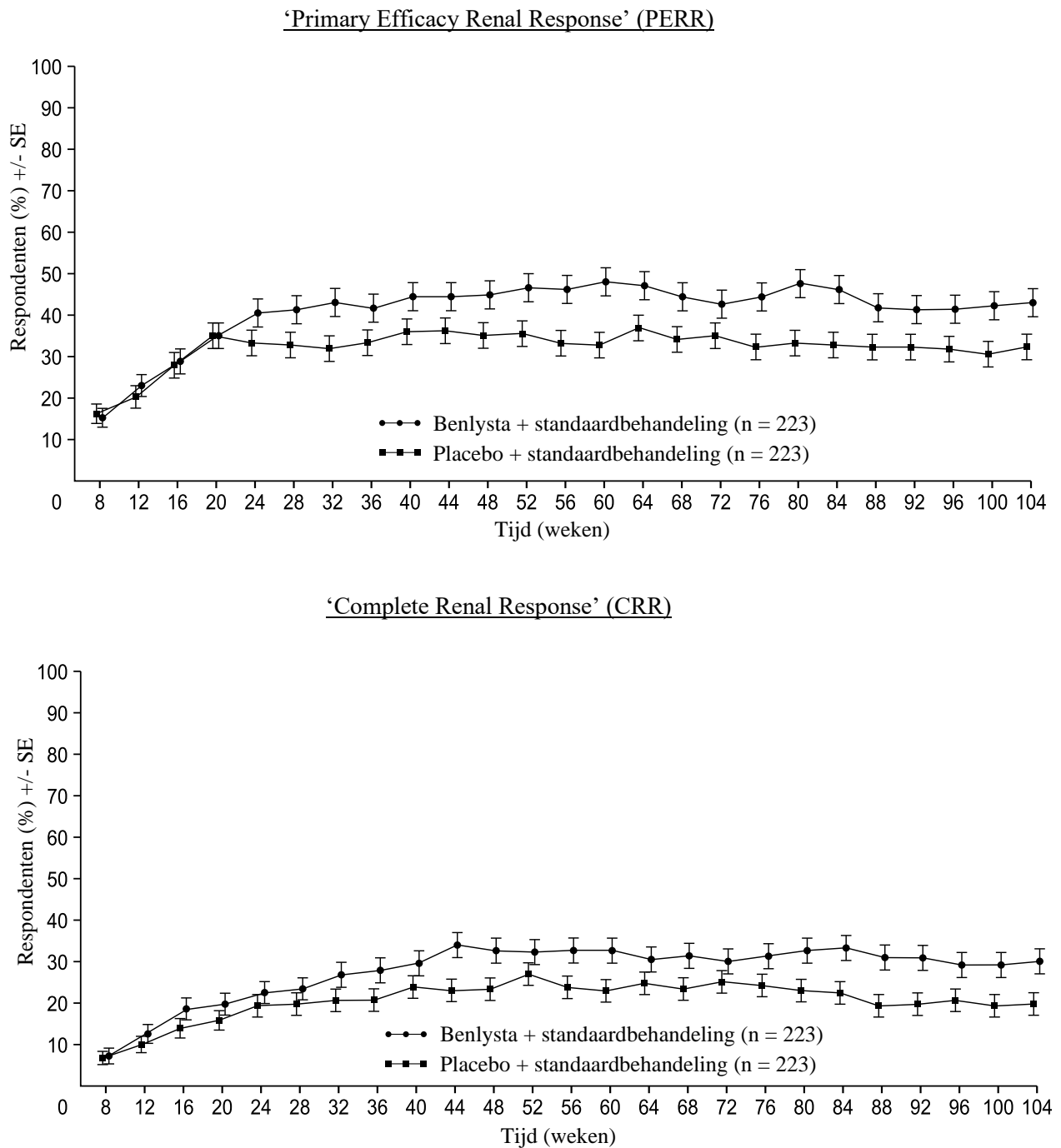
Het aandeel patiënten dat een PERR bereikte in week 104 was significant hoger bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met placebo. De belangrijkste secundaire eindpunten toonden ook een significante verbetering met Benlysta in vergelijking met placebo (tabel 3).

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten bij volwassen patiënten met lupusnefritis

Werkzaamheidseindpunt	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Waargenomen verschil versus placebo	Odds-/ hazardratio versus placebo (95%-BI)	P-waarde
PERR in week 104¹ Respondenten	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Onderdelen van PERR					
Urineproteïne:creatinine-ratio ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² of geen afname in eGFR van > 20% ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Geen behandelfalen ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR in week 104¹ Respondenten	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Onderdelen van CRR					
Urineproteïne:creatinine-ratio < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	OR 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² of geen afname in eGFR van > 10% ten opzichte van de waarde vóór de opvlamming	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Geen behandelfalen ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR in week 52¹ Respondenten	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden¹ Percentage patiënten met een voorval ²	28,3%	15,7%	-		
Tijd tot voorval [hazardratio (95%-BI)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014
¹ PERR in week 104 was de primaire werkzaamheidsanalyse; CRR in week 104, PERR in week 52 en tijd tot niergerelateerd voorval of overlijden waren opgenomen in de vooraf gespecificeerde testhiërarchie.					
² Wanneer sterfgevallen in de analyse buiten beschouwing worden gelaten (1 voor Benlysta; 2 voor placebo), was het percentage patiënten met een niergerelateerd voorval 15,2% voor Benlysta vergeleken met 27,4% voor placebo (HR = 0,51; 95%-BI: 0,34, 0,78).					
³ Behandelfalen: patiënten die door het protocol niet toegestane medicatie gebruikten.					

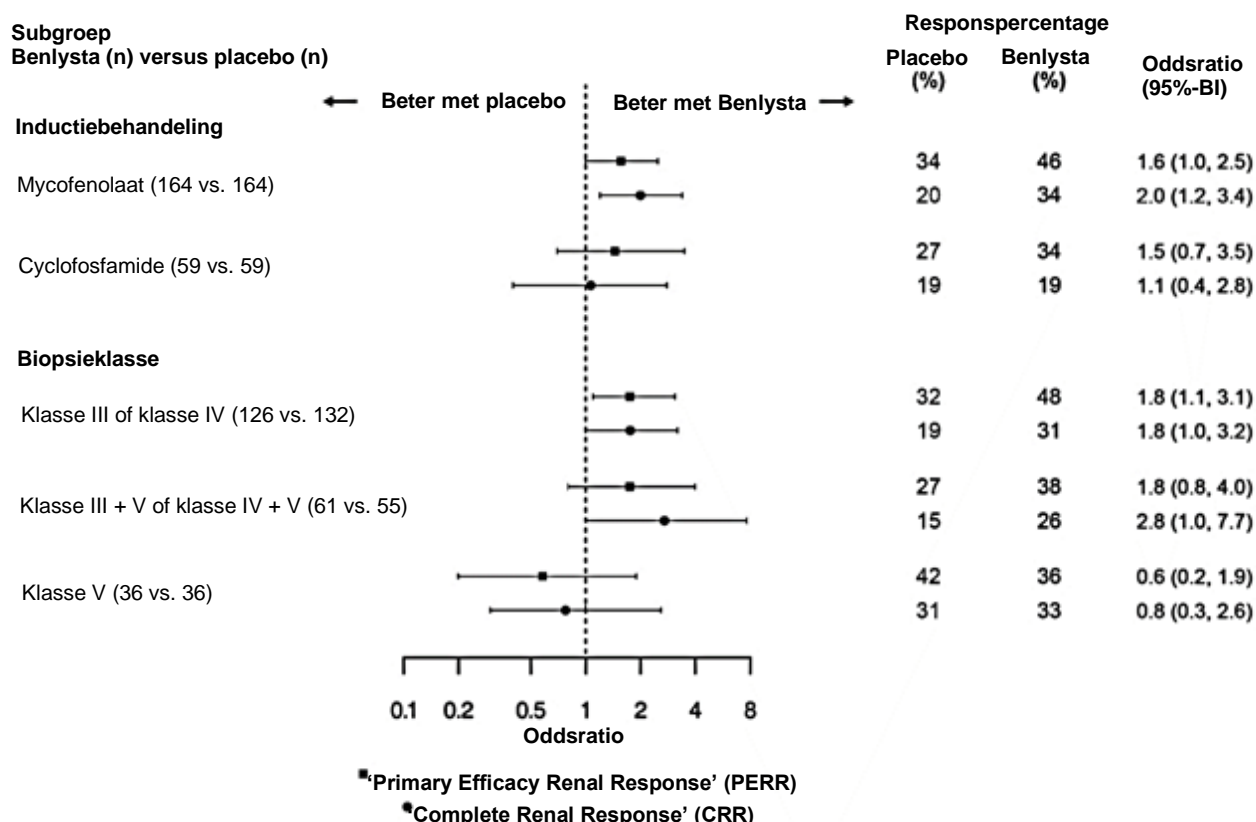
Een numeriek groter percentage van patiënten die Benlysta kregen bereikte PERR vanaf week 24 in vergelijking met placebo, en dit behandelverschil hield aan tot week 104. Vanaf week 12 bereikte een numeriek groter percentage van patiënten die Benlysta kregen CRR, in vergelijking met placebo en dit numerieke verschil hield aan tot week 104 (figuur 1).

Figuur 1. Responspercentages bij volwassenen met lupusnephritis per bezoek



In beschrijvende subgroepanalyses werden belangrijke werkzaamheidseindpunten (PERR en CRR) onderzocht per inductiebehandeling (mycofenolaat of cyclofosfamide) en biopsieklasse (klasse III of IV, klasse III + V of klasse IV + V, of klasse V) (figuur 2).

Figuur 2. Oddsratio van PERR en CRR in week 104 in de verschillende subgroepen



Leeftijd en ras

Leeftijd

Er zijn in placebogecontroleerde onderzoeken op het gebied van effectiviteit of veiligheid geen verschillen waargenomen tussen SLE-patiënten ≥ 65 jaar die Benlysta intraveneus of subcutaan kregen ten opzichte van de gehele populatie. Echter, het aantal patiënten ≥ 65 jaar (62 patiënten voor effectiviteit en 219 patiënten voor veiligheid) is onvoldoende om vast te stellen of ze anders reageren dan jongere patiënten.

Afro-Amerikaanse patiënten

Benlysta werd intraveneus toegediend aan Afro-Amerikaanse patiënten met SLE in een gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, placebogecontroleerd fase III/IV-onderzoek van 52 weken (EMBRACE). De werkzaamheid werd beoordeeld bij 448 patiënten. Het aandeel Afro-Amerikaanse patiënten dat een SRI-S2K-respons bereikte was groter bij patiënten die Benlysta kregen, maar het verschil was niet statistisch significant vergeleken met placebo. Echter, in overeenstemming met resultaten uit andere onderzoeken was de SRI-S2K-respons bij Afro-Amerikaanse patiënten met een hoge ziekteactiviteit (laag complement en anti-dsDNA-positief bij screening, n=141) 45,1% voor Benlysta 10 mg/kg in vergelijking met 24,0% voor placebo (oddsratio 3,00; 95%-BI: 1,35, 6,68).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Benlysta werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken (PLUTO) bij 93 pediatrische patiënten met een klinische diagnose van SLE volgens de classificatiecriteria van de ACR. Bij screening hadden de patiënten actieve SLE, gedefinieerd als een SELENA-SLEDAI-score ≥ 6 en waren ze positief voor auto-antilichamen, zoals beschreven in de onderzoeken bij volwassenen. De patiënten kregen een

stabiele SLE-behandeling (standaardbehandeling) en hadden vergelijkbare inclusiecriteria als in de onderzoeken bij volwassenen. Patiënten die ernstige actieve lupusnephritis, ernstige actieve CZS-lupus, primaire immunodeficiëntie, IgA-deficiëntie of acute of chronische infecties hadden waarvoor behandeling nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Het onderzoek werd uitgevoerd in de Verenigde Staten, Zuid-Amerika, Europa en Azië. De mediane leeftijd van de patiënten was 15 jaar (variatie: 6 tot 17 jaar). In de groep met 5- tot 11-jarigen (n=13) varieerde de SELENA-SLEDAI-score van 4 tot 13 en in de groep met 12- tot 17-jarigen (n=79) varieerde de SELENA-SLEDAI-score van 4 tot 20. De meerderheid (94,6%) van de patiënten was vrouw. Het onderscheidend vermogen van het onderzoek was niet gepowerd voor statistische vergelijkingen en alle gegevens waren beschrijvend.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de *SLE Responder Index* (SRI) na 52 weken, zoals beschreven in de intraveneuze onderzoeken bij volwassenen. Het aandeel pediatrische patiënten met een SRI-respons was groter bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met placebo. De respons op de afzonderlijke onderdelen van het eindpunt kwam overeen met die van de SRI (tabel 4).

Tabel 4. Pediatrisch responspercentage na 52 weken

Respons¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
<i>SLE Responder Index</i> (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,49 (0,64; 3,46)
<i>Onderdelen van de SLE Responder Index</i>		
Percentage patiënten met een afname van SELENA-SLEDAI \geq 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percentage patiënten zonder verslechtering van de BILAG-index (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percentage patiënten zonder verslechtering van de PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analyses sloten iedere patiënt uit die een baselinebeoordeling miste voor een van de onderdelen (1 voor placebo).

Bij patiënten die een ernstige opvlamming kregen, was de mediane onderzoeksdag van de eerste ernstige opvlamming dag 150 in de Benlysta-groep en dag 113 in de placebogroep. Ernstige opvlammingen werden gezien bij 17,0% van de Benlysta-groep in vergelijking met 35,0% van de placebogroep gedurende 52 observatieweken (waargenomen behandelingsverschil = 18,0%; hazardratio = 0,36, 95%-BI: 0,15; 0,86). Dit kwam overeen met de bevindingen uit de intraveneuze klinische onderzoeken bij volwassenen.

Aan de hand van de beoordelingscriteria van juveniele SLE van de *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology* (PRINTO/ACR) was het aandeel pediatrische patiënten dat een verbetering toonde, groter bij patiënten die Benlysta kregen in vergelijking met placebo (tabel 5).

Tabel 5. PRINTO/ACR-responspercentage na 52 weken

	Aandeel patiënten met een verbetering van ten minste 50% in 2 van de 5 onderdelen ¹ en bij wie niet meer dan een van de resterende onderdelen verslechterde met meer dan 30%		Aandeel patiënten met een verbetering van ten minste 30% in 3 van de 5 onderdelen ¹ en bij wie niet meer dan een van de resterende onderdelen verslechterde met meer dan 30%	
	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Respons, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Waargenomen verschil versus placebo		25,38		25,33
Oddsratio (95%-BI) versus placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹De vijf PRINTO/ACR-onderdelen waren relatieve verandering na 52 weken in: *Parent's Global Assessment* (Parent GA), PGA, SELENA-SLEDAI-score, proteïnurie gedurende 24 uur en domeinscore lichamelijk functioneren uit *Pediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale* (PedsQL GC).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De intraveneuze farmacokinetische parameters die hierna aangehaald worden, zijn gebaseerd op schattingen van de parameters in de groep van 563 patiënten met SLE die in de twee fase III-onderzoeken 10 mg/kg Benlysta ontvingen.

Absorptie

Benlysta wordt door middel van intraveneuze infusie toegediend. De maximale serumconcentraties van belimumab werden in het algemeen aan, of vlak na, het einde van de infusie waargenomen. De maximale serumconcentratie was 313 µg/ml (spreiding: 173-573 µg/ml), gebaseerd op het simuleren van het concentratie/tijdprofiel waarbij gebruik gemaakt werd van de kenmerkende parameterwaarden van het farmacokinetisch model van de patiëntenpopulatie.

Distributie

Belimumab werd gedistribueerd naar de weefsels met een distributievolume (V_{ss}) bij steady-state van ongeveer 5 liter.

Biotransformatie

Belimumab is een eiwit waarvan verwacht wordt dat het door alom aanwezige proteolytische enzymen metabool afgebroken wordt tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren. Klassiek biotransformatieonderzoek is niet uitgevoerd.

Eliminatie

De serumconcentraties van belimumab namen bi-exponentieel af, met een distributiehelfwaardetijd van 1,75 dagen en een terminale halfwaardetijd van 19,4 dagen. De systemische klaring was 215 ml/dag (spreiding: 69 – 622 ml/dag).

Lupusnephritis-onderzoek

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd bij 224 volwassen patiënten met lupusnephritis die 10 mg/kg intraveneus kregen (op dag 0, 14, 28 en daarna elke 28 dagen tot 104 weken). Bij patiënten met lupusnephritis was de belimumabklaring, vanwege nierziekte activiteit, aanvankelijk hoger dan gezien werd in SLE-onderzoeken; echter, na 24 weken behandeling en gedurende de rest van het onderzoek waren de belimumabklaring en -blootstelling vergelijkbaar met die van volwassen patiënten met SLE die belimumab 10 mg/kg intraveneus kregen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten: de farmacokinetische parameters zijn gebaseerd op schattingen van afzonderlijke parameters uit een populatiefarmacokinetische analyse van 53 patiënten uit een onderzoek bij pediatrische patiënten met SLE. Na de intraveneuze toediening van 10 mg/kg op dag 0, 14 en 28 en vervolgens met 4-wekelijkse intervallen waren de blootstellingen aan belimumab vergelijkbaar bij pediatrische en volwassen proefpersonen met SLE. De geometrisch gemiddelde C_{max}-, C_{min}- en AUC-waarden bij steady-state waren 305 µg/ml, 42 µg/ml en 2569 dag•µg/ml in de groep van 5- tot 11-jarigen en 317 µg/ml, 52 µg/ml en 3126 dag•µg/ml in de groep van 12- tot 17-jarigen (n=43).

Ouderen: Benlysta is onderzocht bij een beperkt aantal oudere patiënten. Binnen de totale intraveneuze onderzoekspopulatie met SLE had leeftijd geen invloed op de blootstelling aan belimumab in de farmacokinetische analyse van de patiëntenpopulatie. Gezien het kleine aantal proefpersonen ≥ 65 jaar kan een leeftijdseffect echter niet definitief uitgesloten worden.

Verminderde nierfunctie: er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd om de effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van belimumab te bestuderen. Tijdens de klinische ontwikkeling werd Benlysta onderzocht bij patiënten met SLE en een verminderde nierfunctie (261 proefpersonen met een matig verminderde nierfunctie, creatinineklaring ≥ 30 en < 60 ml/min; 14 proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie, creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/min). De afname van de systemische klaring, geschat door middel van FK-modellering bij de patiëntenpopulatie in het midden van de verminderde nierfunctiecategorieën in vergelijking met de mediane creatinineklaring bij de patiënten in de FK-populatie (79,9 ml/min), was 1,4% voor licht (75 ml/min), 11,7% voor matig (45 ml/min) en 24,0 voor ernstig (22,5 ml/min) verminderde nierfunctie. Hoewel de belimumabklaring toenam bij proteïnurie (≥ 2 g/dag) en afname van de creatinineklaring de belimumabklaring verminderde, lagen deze effecten binnen de verwachte variabiliteits spreiding. Er wordt daarom geen dosisaanpassing voor patiënten met een verminderde nierfunctie aanbevolen.

Verminderde leverfunctie: er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd om de effecten van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van belimumab te bestuderen. IgG1-moleculen zoals belimumab worden gekataboliseerd door alom aanwezige proteolytische enzymen. Deze enzymen bevinden zich niet alleen in hepatisch weefsel en het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect op de eliminatie van belimumab zullen hebben.

Lichaamsgewicht/Body Mass Index (BMI)

Een voor gewicht genormaliseerde dosis belimumab leidt tot een verminderde blootstelling bij proefpersonen met ondergewicht (BMI < 18,5) en tot een toegenomen blootstelling bij obese proefpersonen (BMI ≥ 30). BMI-afhankelijke veranderingen in blootstelling leidden niet tot overeenkomstige veranderingen in werkzaamheid. Een toegenomen blootstelling bij obese proefpersonen die 10 mg/kg belimumab ontvingen, leidde niet tot een totale toename van het aantal bijwerkingen of ernstige bijwerkingen vergeleken met obese proefpersonen die placebo ontvingen. Bij obese patiënten werden echter wel hogere percentages misselijkheid, braken en diarree waargenomen. Geen van deze maagdarmselgebeurtenissen bij obese patiënten was ernstig. Er wordt geen dosisaanpassing voor personen met ondergewicht of voor obese personen aanbevolen.

Overgang van intraveneuze naar subcutane toediening

SLE

Patiënten met SLE die overgaan van elke 4 weken 10 mg/kg intraveneuze toediening naar wekelijkse 200 mg subcutane toediening met gebruik van een 1 tot 4 weken overganginterval hadden voor toediening van de eerste dosis subcutaan belimumab serumconcentraties die dicht bij hun uiteindelijke steady-state dalconcentraties lagen (zie rubriek 4.2). Op basis van simulaties met farmacokinetische populatieparameters waren de gemiddelde belimumabconcentraties bij steady-state voor elke week 200 mg subcutane toediening vergelijkbaar met die bij intraveneuze toediening van 10 mg/kg elke 4 weken.

Lupusnephritis

Op basis van farmacokinetische populatiesimulaties wordt voorspeld dat patiënten met lupusnephritis die overstappen van de intraveneuze toediening van 10 mg/kg naar de wekelijkse subcutane toediening van 200 mg, 1 tot 2 weken na het afronden van de eerste 2 intraveneuze doses, gemiddelde serumconcentraties belimumab hebben die vergelijkbaar zijn met die van patiënten die elke 4 weken 10 mg/kg intraveneus toegediend krijgen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Intraveneuze en subcutane toediening aan apen resulteerde in de verwachte afname van het aantal B-cellen in perifere en lymfoïde weefsels zonder hiermee in verband staande toxicologische bevindingen.

Reproductieonderzoeken zijn uitgevoerd bij zwangere cynomolgusapen die elke twee weken tot aan 21 weken 150 mg/kg belimumab ontvingen als intraveneuze infusie (ongeveer 9 maal de te verwachten maximale humane klinische blootstelling). De belimumabbehandeling werd niet in verband gebracht met directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit.

Behandelingsgerelateerde bevindingen waren beperkt tot de te verwachten reversibele afname van B-cellen bij zowel moederdieren als jongen en reversibele afname van IgM bij baby-apen. Na het stopzetten van de belimumabbehandeling herstelde het aantal B-cellen zich bij volwassen apen na ongeveer een jaar postpartum en bij jonge apen 3 maanden na de geboorte. De IgM-niveaus bij jongen die *in utero* waren blootgesteld aan belimumab hadden zich op de leeftijd van 6 maanden hersteld.

De effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij apen werden beoordeeld tijdens het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van belimumab bij doseringen tot en met 50 mg/kg. Er werden geen met de behandeling in verband staande veranderingen opgemerkt bij de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen van seksueel volwassen dieren. Een informele beoordeling van menstratiecycli bij vrouwtjes liet geen veranderingen zien die verband hielden met belimumab.

Aangezien belimumab een monoklonaal antilichaam is, zijn er geen genotoxiciteitsonderzoeken verricht. Er is geen carcinogeniteits- of vruchtbaarheidsonderzoek (bij mannen of bij vrouwen) uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Sacharose

Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Benlysta is niet verenigbaar met 5% glucose.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

5 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Na reconstitutie met water voor injectie moet de gereconstitueerde oplossing, wanneer deze niet onmiddellijk gebruikt wordt, beschermd worden tegen licht en gekoeld bewaard worden bij 2 °C tot 8 °C.

Gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie

Een oplossing van Benlysta, die verdund is met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie, kan bewaard worden bij 2 °C tot 8 °C of bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).

De totale tijd vanaf de reconstitutie van Benlysta tot aan de voltooiing van de infusie mag niet langer zijn dan 8 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacons (5 ml) van type I-glas, verzegeld met een gesiliconiseerde chloorbutyl rubberen stop en een "flip off" aluminium verzegeling, die 120 mg poeder bevatten.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacons (20 ml) van type I-glas, verzegeld met een gesiliconiseerde chloorbutyl rubberen stop en een "flip off" aluminium verzegeling, die 400 mg poeder bevatten.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de 120 mg oplossing voor infusie

Reconstitutie

Reconstitutie en verdunning dienen onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd.

Laat de injectieflacon gedurende 10 tot 15 minuten op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) komen.

Het gebruik van een 21-25 gauge naald wordt aangeraden voor het doorprikken van de stop van de injectieflacon voor reconstitutie en verdunning.

De 120 mg injectieflacon voor eenmalig gebruik van belimumab wordt gereconstitueerd met 1,5 ml water voor injectie om een uiteindelijke concentratie van 80 mg/ml belimumab te verkrijgen.

Het water voor injectie moet langs de zijkant van de injectieflacon worden toegevoegd teneinde het schuimen zoveel mogelijk te beperken. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden. Houd de injectieflacon tijdens de reconstitutie op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C), zwenk iedere 5 minuten de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden totdat het poeder opgelost is. Niet schudden. Normaal gesproken is de reconstitutie volledig binnen 10 tot 15 minuten nadat het water is toegevoegd; het kan echter tot 30 minuten duren.

Bescherm de gereconstitueerde oplossing tegen zonlicht.

Als voor het reconstitueren van Benlysta een mechanisch reconstitutieapparaat wordt gebruikt dan mag dit niet sneller draaien dan 500 tpm en mag het zwenken van de injectieflacon niet langer dan 30 minuten duren.

Wanneer de reconstitutie volledig is, moet de oplossing opaalchtig en kleurloos tot lichtgeel zijn en geen deeltjes bevatten. Kleine luchtbelletjes kunnen echter aanwezig zijn; dit is te verwachten en is toegestaan.

Na reconstitutie kan een volume van 1,5 ml (overeenkomend met 120 mg belimumab) uit iedere injectieflacon worden gehaald.

Verdunning

Het gereconstitueerde geneesmiddel wordt met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie verdund tot 250 ml. Voor patiënten van wie het lichaamsgewicht lager is dan of gelijk is aan 40 kg kunnen infuuszakken met 100 ml van deze oplosmiddelen worden overwogen op voorwaarde dat de resulterende belimumabconcentratie in de infuuszak niet hoger is dan 4 mg/ml.

Intraveneuze oplossingen van 5% glucose zijn onverenigbaar met Benlysta en mogen niet gebruikt worden.

Verwijder uit een 250 ml (of 100 ml) infuuszak of infuusfles met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie, een even groot volume als het volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing dat nodig is als dosis voor de patiënt. Gooi dit verwijderde volume weg. Voeg dan het vereiste volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing toe aan de infuuszak of de infuusfles. Keer de zak of de fles voorzichtig om teneinde de oplossing te mengen. Alle ongebruikte oplossing in de injectieflacons moet vernietigd worden.

Inspecteer voor toediening de Benlysta-oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Vernietig de oplossing als er iets van vaste deeltjes of verkleuring waargenomen wordt.

De totale tijd vanaf de reconstitutie van Benlysta tot aan de voltooiing van de infusie mag niet langer zijn dan 8 uur.

Bereiding van de 400 mg oplossing voor infusie

Reconstitutie

Reconstitutie en verdunning dienen onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd.

Laat de injectieflacon gedurende 10 tot 15 minuten op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) komen.

Het gebruik van een 21-25 gauge naald wordt aangeraden voor het doorprikken van de stop van de injectieflacon voor reconstitutie en verdunning.

De 400 mg injectieflacon voor eenmalig gebruik van belimumab wordt gereconstitueerd met 4,8 ml water voor injectie om een uiteindelijke concentratie van 80 mg/ml belimumab te verkrijgen.

Het water voor injectie moet langs de zijkant van de injectieflacon worden toegevoegd teneinde het schuimen zoveel mogelijk te beperken. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden. Houd de injectieflacon tijdens de reconstitutie op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C), zwenk iedere 5 minuten de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden totdat het poeder opgelost is. Niet schudden. Normaal gesproken is de reconstitutie volledig binnen 10 tot 15 minuten nadat het water is toegevoegd, het kan echter tot 30 minuten duren.

Bescherm de gereconstitueerde oplossing tegen zonlicht.

Als voor het reconstitueren van Benlysta een mechanisch reconstitutieapparaat wordt gebruikt dan mag dit niet sneller draaien dan 500 tpm en mag het zwenken van de injectieflacon niet langer dan 30 minuten duren.

Wanneer de reconstitutie volledig is, moet de oplossing opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn en geen deeltjes bevatten. Kleine luchtbelllen kunnen echter aanwezig zijn; dit is te verwachten en is toegestaan.

Na reconstitutie kan een volume van 5 ml (overeenkomend met 400 mg belimumab) uit iedere injectieflacon worden gehaald.

Verdunning

Het gereconstitueerde geneesmiddel wordt met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie, verdund tot 250 ml.

Intraveneuze oplossingen van 5% glucose zijn onverenigbaar met Benlysta en mogen niet gebruikt worden.

Verwijder uit een 250 ml infuuszak of infuusfles met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie, een even groot volume als het volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing dat nodig is als dosis voor de patiënt. Gooi dit verwijderde volume weg. Voeg dan het vereiste volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing toe aan de infuuszak of de infuusfles. Keer de zak of de fles voorzichtig om teneinde de oplossing te mengen. Alle ongebruikte oplossing in de injectieflacons moet vernietigd worden.

Inspecteer voor toediening de Benlysta-oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Vernietig de oplossing als er iets van vaste deeltjes of verkleuring waargenomen wordt.

De totale tijd vanaf de reconstitutie van Benlysta tot aan de voltooiing van de infusie mag niet langer zijn dan 8 uur.

Wijze van toediening

Een infusie van Benlysta wordt in een tijdsduur van één uur toegediend.

Een infusie van Benlysta mag niet samen met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend. Er is geen fysisch of biochemisch verenigbaarheidsonderzoek uitgevoerd om de gelijktijdige toediening van Benlysta met andere middelen te evalueren.

Er zijn geen onverenigbaarheden tussen Benlysta en infuuszakken van polyvinylchloride of polyolefine waargenomen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2011
Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

OF

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder zal een rapport verstrekken over een langetermijn, gecontroleerd veiligheidsregister, waarin alle patiënten gedurende minimaal 5 jaar gevolgd worden. Dit veiligheidsregister is gebaseerd op een protocol, overeengekomen met het CHMP, en zal de incidentie van mortaliteit door alle oorzaken en de bijwerkingen die speciale aandacht verdienen, evalueren bij patiënten met systemische lupus erythematosus. Deze bijwerkingen die speciale aandacht verdienen, omvatten ernstige infecties (inclusief opportunistische infecties en PML), geselecteerde ernstige psychische voorvallen, en maligniteiten (inclusief non-melanoma huidkanker).	28 februari 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOORGEVULDE PEN(NEN)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 200 mg belimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

1 voorgevulde pen.

4 voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

DRUK HIER OM TE OPENEN

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/003 1 voorgevulde pen

EU/1/11/700/004 4 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

benlysta pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – Multiverpakking met 12 voorgevulde pennen (**3 verpakkingen met 4** voorgevulde pennen) - **met blue box**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

Multiverpakking: 12 voorgevulde pennen (3 verpakkingen met 4 voorgevulde pennen).
Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

benlysta pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – VOORGEVULDE PEN - Multiverpakking met 12 voorgevulde pennen (**3 verpakkingen met 4** voorgevulde pennen) - **zonder blue box**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

4 voorgevulde pennen. Onderdeel van een multiverpakking.
Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

benlysta pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Benlysta 200 mg injectie
belimumab
SC
Subcutaan

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOORGEVULDE SPIJT(EN)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 200 mg belimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit.

4 voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

DRUK HIER OM TE OPENEN

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/006 1 voorgevulde spuit
EU/1/11/700/007 4 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

benlysta spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Benlysta 200 mg
belimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOSJE INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 120 mg belimumab (80 mg/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), sacharose, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneuze infusie na oplossen en verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belimumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE EN PRODUCTCODES

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOSJE INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 400 mg belimumab (80 mg/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), sacharose, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneuze infusie na oplossen en verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/700/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belimumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GERUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen belimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Stapsgewijze instructies voor gebruik van de voorgevulde pen

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benlysta als onderhuidse injectie is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om lupus (systemische lupus erythematosus, SLE) bij volwassenen (18 jaar en ouder) te behandelen als deze aandoening ondanks een standaardbehandeling nog steeds zeer actief is. Benlysta wordt ook in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van volwassenen met actieve lupusnephritis (nierontsteking die met lupus verband houdt).

Lupus is een aandoening waarbij het immuunsysteem (het systeem dat infecties bestrijdt) uw eigen cellen en weefsels aanvalt en ontstekingen en orgaanschade veroorzaakt. Lupus kan bijna elk orgaan in het lichaam aantasten. Men denkt dat een bepaald soort witte bloedcellen, genaamd *B-cellen*, met lupus te maken heeft.

Dit middel bevat **belimumab** (een *monoklonaal antilichaam*). Het vermindert het aantal B-cellen in uw bloed door de werking van BLyS te blokkeren. BLyS is een eiwit dat ervoor zorgt dat B-cellen langer leven en BLyS wordt in hoge concentraties bij mensen met lupus gevonden.

U krijgt zowel dit middel als ook uw gebruikelijke behandeling voor lupus.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Overleg met uw arts** of dit bij u het geval kan zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een actuele of een langdurige **infectie** heeft of vaak infecties krijgt. Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt krijgen
- als u een **vaccinatie** heeft gepland of minder dan 30 dagen geleden een vaccinatie heeft gehad. Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden vlak voor of tijdens de behandeling met Benlysta
- als uw **zenuwstelsel** is aangetast door lupus
- als u **hiv-positief** bent of **lage immuunglobulinespiegels** heeft
- als u **hepatitis B of C** heeft of dit heeft gehad
- als u een **orgaantransplantatie** of een **beenmerg-** of **stamceltransplantatie** heeft gehad
- als u **kanker** heeft gehad
- als u weleens last heeft gekregen van een **ernstige huiduitslag** of **huidafschilfering**, **blaarvorming** en/of **pijnlijke zweertjes in de mond** na het gebruik van dit middel.

➔ **Vertel het aan uw arts** als er bij u sprake is van een of meer van bovenstaande punten.

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en (pogingen tot) zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Vertel het uw arts als u in het verleden (een van) deze verschijnselen heeft gehad. Als u, wanneer dan ook, last krijgt van nieuwe verschijnselen of als die erger worden:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Als u zich depressief voelt of als u zichzelf pijn wilt doen of overweegt zichzelf te doden, kan het helpen om dit aan een familielid of goede vriend te vertellen en aan hen te vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt aan hen vragen het tegen u te zeggen als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw stemming of gedrag.

Ernstige huidreacties

Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in verband met de behandeling met dit middel.

➔ **Krijgt u een van de symptomen die beschreven zijn in rubriek 4? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.**

Let op belangrijke symptomen

Mensen die geneesmiddelen gebruiken die hun immuunsysteem beïnvloeden, kunnen een groter risico hebben op infecties, waaronder een zeldzame maar ernstige infectie van de hersenen genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

➔ **Lees de informatie onder het kopje ‘Toegenomen risico op infectie van de hersenen’ in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

Om het terugvinden van de herkomst van dit geneesmiddel te verbeteren moeten u en uw zorgverlener het partijnummer van Benlysta noteren. Het wordt aangeraden dat u deze informatie opschrijft voor het geval u er in de toekomst naar gevraagd wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Benlysta niet als onderhuidse injectie aan kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Benlysta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Vertel het uw arts in ieder geval als u behandeld wordt met geneesmiddelen die uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden, waaronder elk geneesmiddel dat invloed heeft op uw B-cellen (deze middelen worden gebruikt om kanker of ziektes met ontstekingsprocessen te behandelen).

Het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Benlysta kan ervoor zorgen dat uw immuunsysteem minder effectief wordt. Dit kan het risico op een ernstige infectie groter maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

- **Gebruik een effectieve methode om zwangerschap te voorkomen** terwijl u met dit middel behandeld wordt en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Zwangerschap

Gewoonlijk wordt het niet aanbevolen om dit middel te gebruiken als u zwanger bent.

- **Bent u zwanger**, denkt u zwanger te zijn, of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt gebruiken.
- **Als u zwanger wordt** terwijl u met dit middel behandeld wordt, vertel dit dan aan uw arts.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft. Het is waarschijnlijk dat dit middel in de moedermelk overgaat. Uw arts zal met u bespreken of u moet stoppen met dit middel terwijl u borstvoeding geeft of dat u moet stoppen met borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen veroorzaken waardoor u minder goed in staat bent om een auto of een ander voertuig te besturen en om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus het is in wezen ‘natriumvrij’.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Benlysta moet iedere week op dezelfde dag onder uw huid worden geïnjecteerd.

Hoeveel moet u gebruiken?

Volwassenen (18 jaar en ouder)

Systemische lupus erythematosus (SLE)

De aanbevolen dosis is 200 mg (de complete inhoud van één pen) eenmaal per week.

Lupusnephritis

De aanbevolen dosis kan verschillen. Uw arts geeft u een recept voor de juiste dosis voor u, dit is ofwel:

- een dosis van 200 mg (de complete inhoud van één pen) eenmaal per week.

of

- een dosis van 400 mg (de complete inhoud van twee pennen op één dag) 4 weken lang eenmaal per week. Daarna is de aanbevolen dosis 200 mg (de complete inhoud van één pen) eenmaal per week.

Als u de dag waarop u toedient wilt wijzigen

Neem een dosis op de nieuwe dag (zelfs als het minder dan een week geleden is dat u uw laatste dosis heeft gehad). Ga dan vanaf die dag door met het nieuwe wekelijkse schema.

Injecteren van Benlysta

Uw arts of verpleegkundige zal u of uw verzorger laten zien hoe u Benlysta moet injecteren. Uw eerste injectie met de Benlysta voorgevulde pen zal door uw arts of verpleegkundige worden begeleid. Nadat u bent getraind in het gebruik van de pen kan uw arts of verpleegkundige besluiten dat u zichzelf de injectie kunt toedienen, of dat uw verzorger u de injectie toedient. Uw arts of verpleegkundige zal u ook vertellen op welke klachten en verschijnselen u bedacht moet zijn tijdens het gebruik van Benlysta, omdat er ernstige allergische reacties zouden kunnen optreden (zie *Allergische reacties* in rubriek 4).

U injecteert Benlysta onder uw huid in uw maagstreek (buik) of bovenbeen (dij).

Benlysta subcutane injectie mag niet in een ader worden geïnjecteerd (*intraveneus*).

Instructies voor het gebruik van de voorgevulde pen worden gegeven onder aan deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. Zij zullen u controleren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen, en deze symptomen, als dat nodig is, behandelen. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking of deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer de gemiste dosis meteen als u het zich herinnert. Ga door met uw normale wekelijkse schema of begin een nieuw wekelijks schema vanaf de dag dat u de gemiste dosis injecteert.

Als u niet merkt dat u een dosis heeft gemist voordat het tijd is voor uw volgende dosis, injecteer dan deze volgende dosis zoals gepland.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen of het nodig is dat u stopt met het gebruik van dit middel.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende symptomen van een ernstige huidreactie krijgt:

- roodachtige plekken op de romp; deze plekken zijn ‘schietschijf’-achtige vlekken of cirkelvormig, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Deze bijwerkingen zijn gemeld met onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Allergische reacties - roep onmiddellijk medische hulp in

Dit middel kan een reactie op de injectie of een allergische reactie (*overgevoeligheidsreactie*) veroorzaken. Dit zijn bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). Deze reacties kunnen af en toe ernstig zijn (soms, komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) en zouden levensbedreigend kunnen zijn. Als deze ernstige reacties optreden gebeurt dat waarschijnlijk op de dag van uw eerste of tweede behandeling met Benlysta, maar ze kunnen later optreden en enkele dagen na de behandeling optreden.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of aan uw verpleegkundige of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende symptomen van een overgevoeligheids- of injectie-gerelateerde reactie krijgt:

- zwelling van het gezicht, van de lippen, van de mond of van de tong
- piepende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid
- huiduitslag
- jeukende opgezette zwellingen of galbulten

In zeldzame gevallen kunnen ook minder ernstige, vertraagde bijwerkingen optreden met Benlysta, meestal 5 tot 10 dagen na een injectie. Deze omvatten symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn of zwelling van het gezicht.

Indien u deze symptomen ervaart en vooral wanneer u twee of meer van deze symptomen tegelijk ervaart:

➔ **vertel het uw arts of verpleegkundige.**

Infecties

Benlysta kan u vatbaarder maken voor infecties, waaronder bijvoorbeeld een infectie van de urinewegen of de luchtwegen. Deze komen zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Sommige infecties kunnen ernstig zijn en in sommige gevallen tot de dood leiden.

Als u een van de volgende symptomen van een infectie krijgt:

- koorts en/of rillingen
- hoesten, ademhalingsproblemen
- diarree, braken
- een branderig gevoel bij het plassen; vaak moeten plassen
- warme, rode of pijnlijke huid of zweren op uw lichaam

➔ **Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en pogingen tot zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Depressie komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers, zelfdodingsgedachten en zelfdodingspogingen komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers. Als u zich depressief voelt, zichzelf pijn wilt doen of andere verontrustende gedachten heeft, of als u depressief bent en merkt dat u zich slechter voelt of nieuwe verschijnselen krijgt:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Toegenomen risico op een infectie van de hersenen

Geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken, zoals Benlysta, kunnen ervoor zorgen dat u een hoger risico loopt op het krijgen van een zeldzame, maar ernstige en levensbedreigende infectie van de hersenen, genaamd *progressieve multifocale leuko-encefalopathie* (PML).

Symptomen van PML zijn onder andere:

- geheugenverlies
- moeite hebben met denken
- moeilijk kunnen praten of lopen
- verlies van gezichtsvermogen

➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van deze symptomen krijgt, of vergelijkbare problemen die meerdere dagen hebben geduurd.

Als u deze symptomen al had voordat u startte met de behandeling met Benlysta:

➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u veranderingen opvallen in deze symptomen.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- bacteriële infecties (zie de rubriek *Infecties* hierboven)

Vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- verhoging van de lichaamstemperatuur of koorts
- reacties op de injectieplaats zoals huiduitslag, roodheid, jeuk of zwelling van de huid op de plek waar u Benlysta geïnjecteerd heeft
- jeukende opgezette uitslag (galbulten), huiduitslag
- laag aantal witte bloedcellen (kan worden waargenomen in bloedtesten)
- infectie van de neus, de keel of de maag
- pijn in handen of voeten
- migraine
- misselijkheid, diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Eén enkele voorgevulde pen Benlysta kan gedurende maximaal 12 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) – op voorwaarde dat die beschermd wordt tegen licht. Zodra de pen uit de koelkast is gehaald, **moet deze binnen 12 uur worden gebruikt en anders worden weggegooid**.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is belimumab.

Iedere voorgevulde pen van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie. Zie *Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta* in rubriek 2 voor verdere informatie.

Hoe ziet Benlysta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benlysta wordt geleverd als een kleurloze tot enigszins gele oplossing in een voorgevulde pen van 1 ml voor eenmalig gebruik.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 4 voorgevulde pennen in per verpakking en een multiverpakking met 12 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4 voorgevulde pennen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Stapsgewijze instructies voor gebruik van de voorgevulde pen

Eenmaal per week

Volg deze instructies over hoe u de voorgevulde pen op de juiste wijze gebruikt. Het niet opvolgen van deze instructies kan van invloed zijn op de juiste werking van uw voorgevulde pen. U dient ook training te krijgen in hoe u de voorgevulde pen gebruikt.

Benlysta is **alleen** bestemd voor gebruik **onder de huid** (*subcutaan*).

Om het terugvinden van de herkomst van dit geneesmiddel te verbeteren moeten u en uw zorgverlener het partijnummer van Benlysta noteren. Het wordt aangeraden dat u deze informatie opschrijft voor het geval u er in de toekomst naar gevraagd wordt.

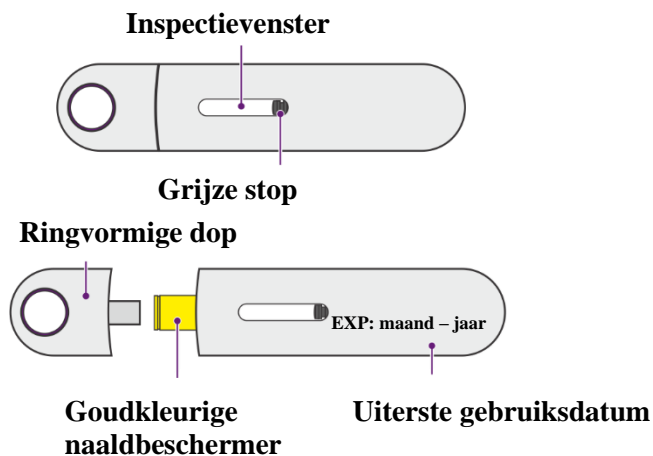
Bewaren

- Bewaren in de koelkast tot 30 minuten voor gebruik.
- Bewaren in het doosje ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- **Niet** gebruiken als het langer dan 12 uur bij kamertemperatuur is geweest.

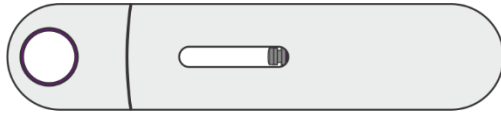
Waarschuwingen

- De voorgevulde pen mag maar eenmaal worden gebruikt en moet dan worden afgevoerd.
- Deel uw Benlysta voorgevulde pen **niet** met iemand anders.
- **Niet** schudden.
- **Niet** gebruiken als de pen op een hard oppervlak is gevallen.
- Verwijder de ringvormige dop **niet** tot vlak voor de injectie.

Benlysta voorgevulde pen onderdelen



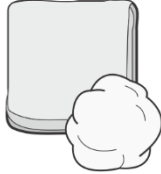
Benodigdheden voor de injectie



Benlysta voorgevulde pen



Alcoholdoekje
(niet meegeleverd)



Gaasje of wattenbolletje
(niet meegeleverd)

1. Verzamel en controleer de benodigdheden

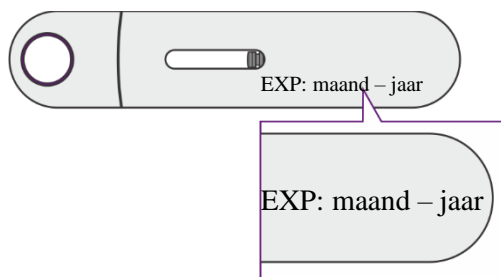
Verzamel de benodigdheden

- Haal één verzegeld bakje met een voorgevulde pen uit de koelkast.
- Zoek een comfortabel, goed verlicht en schoon oppervlak en leg de volgende spullen binnen handbereik:
 - Benlysta voorgevulde pen
 - alcoholdoekje (*niet in de verpakking meegeleverd*)
 - gaasje of wattenbolletje (*niet in de verpakking meegeleverd*)
 - container met een goed sluitend deksel voor het afvoeren van de pen (*niet in de verpakking meegeleverd*).
- Injecteer **niet** als u niet over alle benodigdheden beschikt.

Controleer de uiterste gebruiksdatum

- Trek de folie van het bakje en verwijder de voorgevulde pen.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum op de voorgevulde pen (*Figuur 1*).

Figuur 1



Niet gebruiken als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.

2. Maak de voorgevulde pen klaar en inspecteer de pen

Laat de pen op kamertemperatuur komen

- Laat de pen gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur liggen (*Figuur 2*). Het injecteren van koude Benlysta kan langer duren en kan onprettig zijn.

Figuur 2



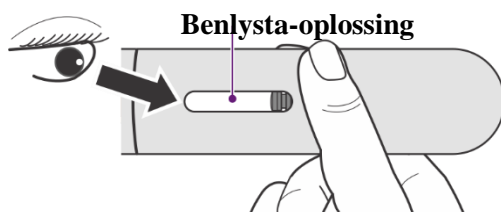
- Verwarm de pen **niet** op een andere manier. Verwarm de pen bijvoorbeeld niet in een magnetron, niet in heet water en niet in direct zonlicht.
- Verwijder de ringvormige dop **niet** tijdens deze stap.

Inspecteer de Benlysta-oplossing

- Kijk in het inspectievenster om te controleren of de Benlysta-oplossing kleurloos tot enigszins geel van kleur is (*Figuur 3*).

Het is normaal om één of meer luchtbelllen in de oplossing te zien.

Figuur 3



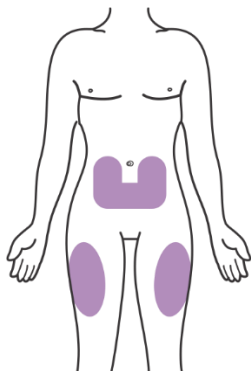
- **Niet** gebruiken als de oplossing er troebel of verkleurd uitziet of als er deeltjes in zitten.

3. Kies de injectieplaats en reinig deze

Kies de injectieplaats

- Kies een injectieplaats (buik of dij) zoals weergegeven in *Figuur 4*.

Figuur 4

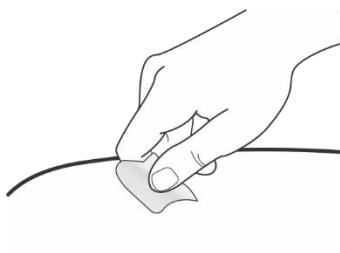


- Als u 2 injecties nodig heeft om uw dosis te voltooien, laat dan ten minste 5 cm tussen elke injectie als dezelfde plaats gebruikt wordt.
- **Niet** elke keer op precies dezelfde plaats injecteren. Dit is om te voorkomen dat de huid verhardt.
- **Niet** injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.
- **Niet** injecteren binnen 5 cm rondom de navel.

Maak de injectieplaats schoon

- Was uw handen.
- Maak de injectieplaats schoon door deze schoon te vegen met een alcoholdoekje (*Figuur 5*). Laat de huid aan de lucht drogen.

Figuur 5



Raak dit gebied **niet** meer aan voordat u de injectie heeft gegeven.

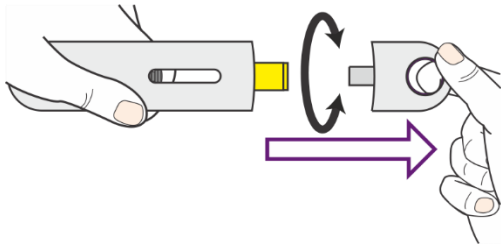
4. Voorbereiding voor de injectie

Verwijder de ringvormige dop.

- Verwijder de ringvormige dop **niet** tot vlak voor de injectie.

- Verwijder de ringvormige dop door deze eraf te trekken of eraf te draaien. De ringvormige dop kan eraf gedraaid worden met de klok mee of tegen de klok in (*Figuur 6*).

Figuur 6

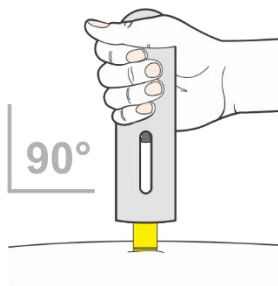


- Plaats de ringvormige dop **niet** terug op de pen.

Het positioneren van de pen

- Houd de pen op een comfortabele manier zodanig vast dat u het inspectievenster kunt zien. Dit is belangrijk omdat u zo kunt vaststellen dat u een complete dosis heeft geïnjecteerd (*Figuur 7*).

Figuur 7



- Verstevig de injectieplaats, indien nodig, door hieraan te trekken of door de huid op te rekken.
- Positioneer de pen recht boven de injectieplaats (in een 90° hoek). Verzekert u ervan dat de goudkleurige naaldbeschermer plat op de huid staat.

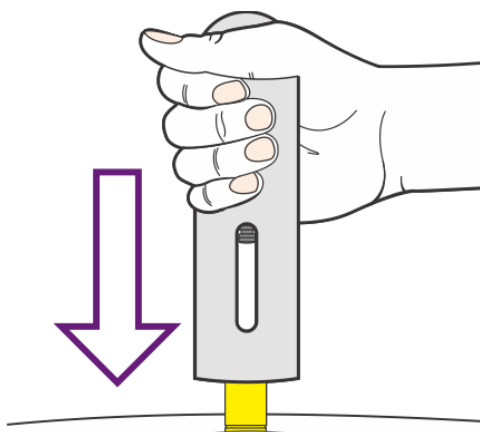
5. Injecteer Benlysta

Start met de injectie

- Druk de pen stevig helemaal omlaag op de injectieplaats en houd deze op zijn plaats (*Figuur 8*).

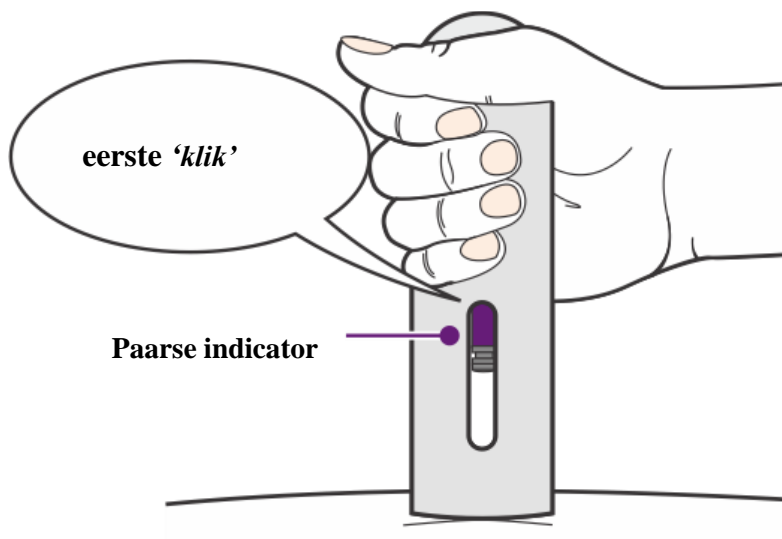
Zo brengt u de naald in de huid en start u de injectie.

Figuur 8



U kunt een eerste “klik” horen bij de start van de injectie. U zult de paarse indicator zien bewegen door het inspectievenster (*Figuur 9*).

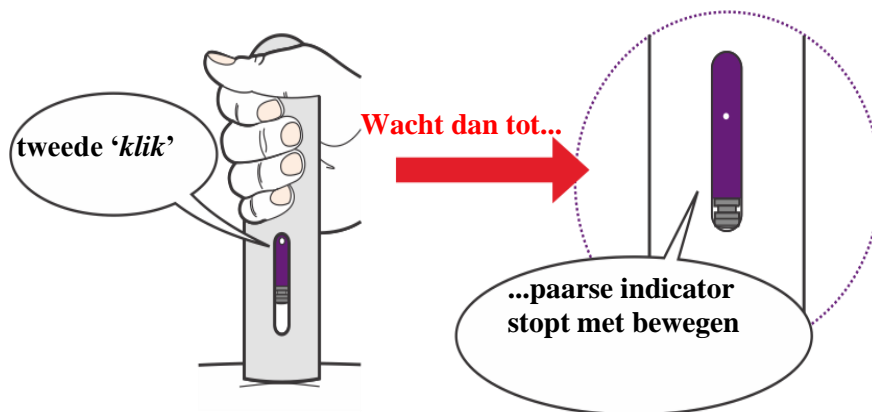
Figuur 9



Maak de injectie af

Blijf de pen omlaag duwen tot de paarse indicator niet meer beweegt. U kunt een tweede “klik” horen, een paar seconden voordat de paarse indicator stopt met bewegen (*Figuur 10*).

Figuur 10



Het kan tot 15 seconden duren voor de injectie gegeven is.

- Als de injectie gegeven is, til de pen dan van de injectieplaats.

6. Afvoeren en controleren

Voer de gebruikte pen af

- Doe de ringvormige dop niet terug op de pen.
- Voer de gebruikte pen en de ringvormige dop af in een container met een goed sluitende deksel.
- Vraag uw arts of apotheker om instructies over het op de juiste manier afvoeren van een gebruikte pen of container met gebruikte pennen.
- Recycle de pen **niet** en gooi de gebruikte pen, of de container met gebruikte pennen, **niet** in de vuilnisbak.

Controleer de injectieplaats

Er kan een klein beetje bloed op de injectieplaats zichtbaar zijn.

- Druk, indien nodig, een watje of gaasje op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benlysta 200 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit belimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 3. Hoe gebruikt u dit middel?
 4. Mogelijke bijwerkingen
 5. Hoe bewaart u dit middel?
 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
- Stapsgewijze instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benlysta als onderhuidse injectie is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om lupus (systemische lupus erythematosus, SLE) bij volwassenen (18 jaar en ouder) te behandelen als deze aandoening ondanks een standaardbehandeling nog steeds zeer actief is. Benlysta wordt ook in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van volwassenen met actieve lupusnephritis (nierontsteking die met lupus verband houdt).

Lupus is een aandoening waarbij het immuunsysteem (het systeem dat infecties bestrijdt) uw eigen cellen en weefsels aanvalt en ontstekingen en orgaanschade veroorzaakt. Lupus kan bijna elk orgaan in het lichaam aantasten. Men denkt dat een bepaald soort witte bloedcellen, genaamd *B-cellen*, met lupus te maken heeft.

Dit middel bevat **belimumab** (een *monoklonaal antilichaam*). Het vermindert het aantal B-cellen in uw bloed door de werking van BLyS te blokkeren. BLyS is een eiwit dat ervoor zorgt dat B-cellen langer leven en BLyS wordt in hoge concentraties bij mensen met lupus gevonden.

U krijgt zowel dit middel als ook uw gebruikelijke behandeling voor lupus.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Overleg met uw arts** of dit bij u het geval kan zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een actuele of een langdurige **infectie** heeft of vaak infecties krijgt. Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt krijgen
- als u een **vaccinatie** heeft gepland of minder dan 30 dagen geleden een vaccinatie heeft gehad. Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden vlak voor of tijdens de behandeling met Benlysta
- als uw **zenuwstelsel** is aangetast door lupus
- als u **hiv-positief** bent of **lage immuunglobulinespiegels** heeft
- als u **hepatitis B of C** heeft of dit heeft gehad
- als u een **orgaantransplantatie** of een **beenmerg-** of **stamceltransplantatie** heeft gehad
- als u **kanker** heeft gehad
- als u weleens last heeft gekregen van een **ernstige huiduitslag** of **huidafschilfering**, **blaarvorming** en/of **pijnlijke zweertjes in de mond** na het gebruik van dit middel.

➔ **Vertel het aan uw arts** als er bij u sprake is van een of meer van bovenstaande punten.

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en (pogingen tot) zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Vertel het uw arts als u in het verleden (een van) deze verschijnselen heeft gehad. Als u, wanneer dan ook, last krijgt van nieuwe verschijnselen of als die erger worden:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Als u zich depressief voelt of als u zichzelf pijn wilt doen of overweegt zichzelf te doden, kan het helpen om dit aan een familielid of goede vriend te vertellen en aan hen te vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt aan hen vragen het tegen u te zeggen als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw stemming of gedrag.

Ernstige huidreacties

Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in verband met de behandeling met dit middel.

➔ **Krijgt u een van de symptomen die beschreven zijn in rubriek 4? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.**

Let op belangrijke symptomen

Mensen die geneesmiddelen gebruiken die hun immuunsysteem beïnvloeden, kunnen een groter risico hebben op infecties, waaronder een zeldzame maar ernstige infectie van de hersenen genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

➔ **Lees de informatie onder het kopje ‘Toegenomen risico op infectie van de hersenen’ in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

Om het terugvinden van de herkomst van dit geneesmiddel te verbeteren moeten u en uw zorgverlener het partijnummer van Benlysta noteren. Het wordt aangeraden dat u deze informatie opschrijft voor het geval u er in de toekomst naar gevraagd wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Benlysta niet als onderhuidse injectie aan kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Benlysta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Vertel het uw arts in ieder geval als u behandeld wordt met geneesmiddelen die uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden, waaronder elk geneesmiddel dat invloed heeft op uw B-cellen (deze middelen worden gebruikt om kanker of ziektes met ontstekingsprocessen te behandelen).

Het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Benlysta kan ervoor zorgen dat uw immuunsysteem minder effectief wordt. Dit kan het risico op een ernstige infectie groter maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

- **Gebruik een effectieve methode om zwangerschap te voorkomen** terwijl u met dit middel behandeld wordt en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Zwangerschap

Gewoonlijk wordt het niet aanbevolen om dit middel te gebruiken als u zwanger bent.

- **Bent u zwanger**, denkt u zwanger te zijn, of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt gebruiken.
- **Als u zwanger wordt** terwijl u met dit middel behandeld wordt, vertel dit dan aan uw arts.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft. Het is waarschijnlijk dat dit middel in de moedermelk overgaat. Uw arts zal met u bespreken of u moet stoppen met dit middel terwijl u borstvoeding geeft of dat u moet stoppen met borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen veroorzaken waardoor u minder goed in staat bent om een auto of een ander voertuig te besturen en om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus het is in wezen ‘natriumvrij’.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Benlysta moet iedere week op dezelfde dag onder uw huid worden geïnjecteerd.

Hoeveel moet u gebruiken?

Volwassenen (18 jaar en ouder)

Systemische lupus erythematosus (SLE)

De aanbevolen dosis is 200 mg (de complete inhoud van één spuit) eenmaal per week.

Lupusnephritis

De aanbevolen dosis kan verschillen. Uw arts geeft u een recept voor de juiste dosis voor u, dit is ofwel:

- een dosis van 200 mg (de complete inhoud van één spuit) eenmaal per week.

of

- een dosis van 400 mg (de complete inhoud van twee spuitjes op één dag) 4 weken lang eenmaal per week. Daarna is de aanbevolen dosis 200 mg (de complete inhoud van één spuit) eenmaal per week.

Als u de dag waarop u toedient wilt wijzigen

Neem een dosis op de nieuwe dag (zelfs als het minder dan een week geleden is sinds u uw laatste dosis heeft gehad). Ga dan vanaf die dag door met het nieuwe wekelijkse schema.

Injecteren van Benlysta

Uw arts of verpleegkundige zal u of uw verzorger laten zien hoe u Benlysta moet injecteren. Uw eerste injectie met de Benlysta voorgevulde spuit zal door uw arts of verpleegkundige worden begeleid. Nadat u bent getraind in het gebruik van de spuit kan uw arts of verpleegkundige besluiten dat u zichzelf de injectie kunt toedienen, of dat uw verzorger u de injectie toedient. Uw arts of verpleegkundige zal u ook vertellen op welke klachten en verschijnselen u bedacht moet zijn tijdens het gebruik van Benlysta, omdat er ernstige allergische reacties zouden kunnen optreden (zie *Allergische reacties* in rubriek 4).

U injecteert Benlysta onder uw huid in uw maagstreek (buik) of bovenbeen (dij).

Benlysta subcutane injectie mag niet in een ader worden geïnjecteerd (*intraveneus*).

Instructies voor het gebruik van de voorgevulde spuit worden gegeven onder aan deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. Zij zullen u controleren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen, en deze symptomen, als dat nodig is, behandelen. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking of deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer de gemiste dosis meteen als u het zich herinnert. Ga door met uw normale wekelijkse schema of begin een nieuw wekelijks schema vanaf de dag dat u de gemiste dosis injecteert.

Als u niet merkt dat u een dosis heeft gemist voordat het tijd is voor uw volgende dosis, injecteer dan deze volgende dosis zoals gepland.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen of het nodig is dat u stopt met het gebruik van dit middel.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende symptomen van een ernstige huidreactie krijgt:

- roodachtige plekken op de romp; deze plekken zijn ‘schietschijf’-achtige vlekken of cirkelvormig, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Deze bijwerkingen zijn gemeld met onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Allergische reacties - roep onmiddellijk medische hulp in

Dit middel kan een reactie op de injectie of een allergische reactie (*overgevoeligheidsreactie*) veroorzaken. Dit zijn bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). Deze reacties kunnen af en toe ernstig zijn (soms, komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) en zouden levensbedreigend kunnen zijn. Als deze ernstige reacties optreden gebeurt dat

waarschijnlijk op de dag van uw eerste of tweede behandeling met Benlysta, maar ze kunnen later optreden en enkele dagen na de behandeling optreden.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of aan uw verpleegkundige of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende symptomen van een overgevoeligheds- of injectie-gerelateerde reactie krijgt:

- zwelling van het gezicht, van de lippen, van de mond of van de tong
- piepende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid
- huiduitslag
- jeukende opgezette zwellingen of galbulten

In zeldzame gevallen kunnen ook minder ernstige, vertraagde bijwerkingen optreden met Benlysta, meestal 5 tot 10 dagen na een injectie. Deze omvatten symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn of zwelling van het gezicht.

Indien u deze symptomen ervaart en vooral wanneer u twee of meer van deze symptomen tegelijk ervaart:

➔ **vertel het uw arts of verpleegkundige.**

Infecties

Benlysta kan u vatbaarder maken voor infecties, waaronder bijvoorbeeld een infectie van de urinewegen of de luchtwegen. Deze komen zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Sommige infecties kunnen ernstig zijn en in sommige gevallen tot de dood leiden.

Als u een van de volgende symptomen van een infectie krijgt:

- koorts en/of rillingen
- hoesten, ademhalingsproblemen
- diarree, braken
- een branderig gevoel bij het plassen; vaak moeten plassen
- warme, rode of pijnlijke huid of zweren op uw lichaam

➔ **Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en pogingen tot zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Depressie komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers, zelfdodingsgedachten en zelfdodingspogingen komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers. Als u zich depressief voelt, zichzelf pijn wilt doen of andere verontrustende gedachten heeft, of als u depressief bent en merkt dat u zich slechter voelt of nieuwe verschijnselen krijgt:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Toegenomen risico op een infectie van de hersenen

Geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken, zoals Benlysta, kunnen ervoor zorgen dat u een hoger risico loopt op het krijgen van een zeldzame, maar ernstige en levensbedreigende infectie van de hersenen, genaamd *progressieve multifocale leuko-encefalopathie* (PML).

Symptomen van PML zijn onder andere:

- geheugenverlies
- moeite hebben met denken
- moeilijk kunnen praten of lopen
- verlies van gezichtsvermogen

➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van deze symptomen krijgt, of vergelijkbare problemen die meerdere dagen hebben geduurd.

Als u deze symptomen al heeft gehad voordat u start met de behandeling met Benlysta:

➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u veranderingen opvallen in deze symptomen.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- bacteriële infecties (zie de rubriek *Infecties* hierboven)

Vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- verhoging van de lichaamstemperatuur of koorts
- reacties op de injectieplaats zoals huiduitslag, roodheid, jeuk of zwelling van de huid op de plek waar u Benlysta geïnjecteerd heeft
- jeukende opgezette uitslag (galbulten), huiduitslag
- laag aantal witte bloedcellen (kan worden waargenomen in bloedtesten)
- infectie van de neus, de keel of de maag
- pijn in handen of voeten
- migraine
- misselijkheid, diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Eén enkele voorgevulde spuit Benlysta kan gedurende maximaal 12 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) – op voorwaarde dat die beschermd wordt tegen licht. Zodra de spuit uit de koelkast is gehaald, **moet deze binnen 12 uur worden gebruikt en anders worden weggegooid**.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is belimumab.

Iedere voorgevulde spuit van 1 ml bevat 200 mg belimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidine, histidinemonohydrochloride, polysorbaat 80, natriumchloride, water voor injectie. Zie *Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta* in rubriek 2 voor verdere informatie.

Hoe ziet Benlysta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benlysta wordt geleverd als een kleurloze tot enigszins gele oplossing in een voorgevulde spuit van 1 ml voor eenmalig gebruik met een naaldkap.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 4 voorgevulde spuiten per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Stapsgewijze instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit

Eenmaal per week

Volg deze instructies over hoe u de voorgevulde spuit op de juiste wijze gebruikt. Het niet opvolgen van deze instructies kan van invloed zijn op de juiste werking van uw voorgevulde spuit. U dient ook training te krijgen in hoe u de voorgevulde spuit gebruikt.

Benlysta is **alleen** bestemd voor gebruik **onder de huid** (*subcutaan*).

Om het terugvinden van de herkomst van dit geneesmiddel te verbeteren moeten u en uw zorgverlener het partijnummer van Benlysta noteren. Het wordt aangeraden dat u deze informatie opschrijft voor het geval u er in de toekomst naar gevraagd wordt.

Bewaren

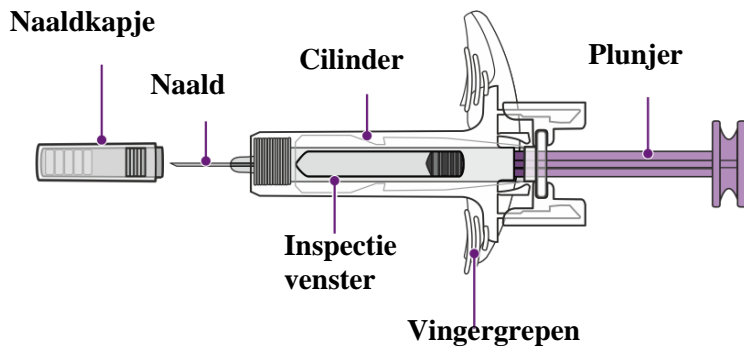
- Bewaren in de koelkast tot 30 minuten voor gebruik.
- Bewaren in het doosje ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- **Niet** gebruiken als het langer dan 12 uur bij kamertemperatuur is geweest.

Waarschuwingen

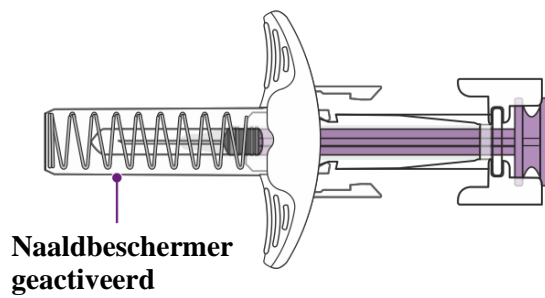
- De voorgevulde spuit mag maar eenmaal worden gebruikt en moet dan worden afgevoerd.
- Deel uw Benlysta voorgevulde spuit **niet** met iemand anders.
- **Niet** schudden.
- **Niet** gebruiken als de spuit op een hard oppervlak is gevallen.
- Verwijder het naaldkapje **niet** tot vlak voor de injectie.

Benlysta voorgevulde spuit onderdelen

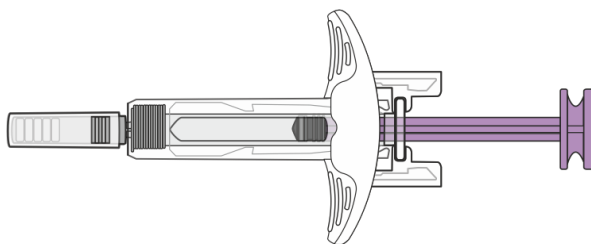
Voor gebruik



Na gebruik — naald is afgedekt door naaldbeschermer



Benodigheden voor de injectie



Benlysta voorgevulde spuit



1. Verzamel en controleer de benodigdheden

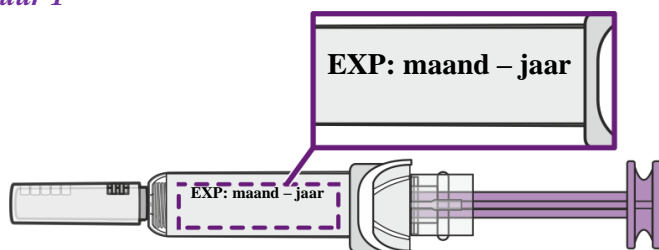
Verzamel de benodigdheden

- Haal één verzegeld bakje met een voorgevulde spuit uit de koelkast.
- Zoek een comfortabel, goed verlicht en schoon oppervlak en leg de volgende spullen binnen handbereik:
 - Benlysta voorgevulde spuit
 - alcoholdoekje (*niet in de verpakking meegeleverd*)
 - gaasje of wattenbolletje (*niet in de verpakking meegeleverd*)
 - container met een goed sluitende deksel voor het afvoeren van de spuit (*niet in de verpakking meegeleverd*).
- Injecteer **niet** als u niet over alle benodigdheden beschikt.

Controleer de uiterste gebruiksdatum

- Trek de folie van het bakje en verwijder de voorgevulde spuit door deze bij het midden van de cilinder vast te pakken.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum op de voorgevulde spuit (*Figuur 1*).

Figuur 1



- **Niet** gebruiken als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.

2. Maak de voorgevulde spuit klaar en inspecteer de spuit

Laat de spuit op kamertemperatuur komen

- Laat de spuit gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur liggen (*Figuur 2*). Het injecteren van koude Benlysta kan langer duren en kan onprettig zijn.

Figuur 2



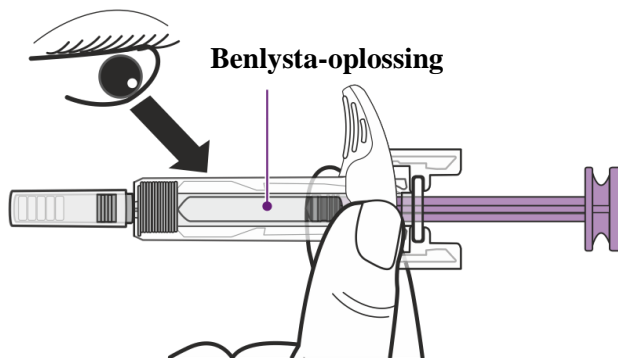
- Verwarm de spuit **niet** op een andere manier. Verwarm de spuit bijvoorbeeld niet in een magnetron, niet in heet water en niet in direct zonlicht.
- Verwijder de naaldkap **niet** tijdens deze stap.

Inspecteer de Benlysta oplossing

- Kijk in het inspectievenster om te controleren of de Benlysta-oplossing kleurloos tot enigszins geel van kleur is (*Figuur 3*).

Het is normaal om één of meer luchtbelllen in de oplossing te zien.

Figuur 3



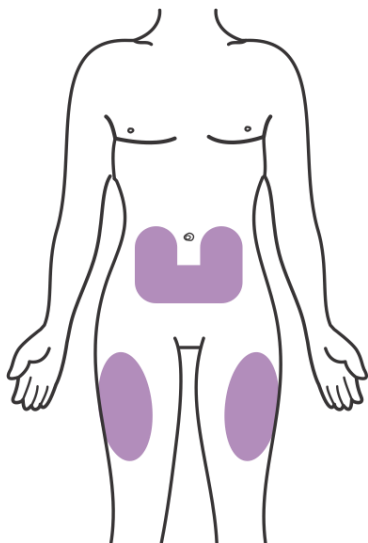
- **Niet** gebruiken als de oplossing er troebel of verkleurd uitziet of als er deeltjes in zitten.

3. Kies de injectieplaats en reinig deze

Kies de injectieplaats

- Kies een injectieplaats (buik of dij) zoals weergegeven in *Figuur 4*.

Figuur 4

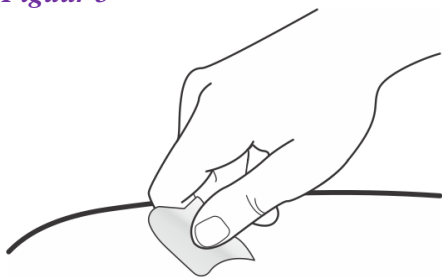


- Als u 2 injecties nodig heeft om uw dosis te voltooien, laat dan ten minste 5 cm tussen elke injectie als dezelfde plaats gebruikt wordt.
- **Niet** elke keer op precies dezelfde plaats injecteren. Dit is om te voorkomen dat de huid verhardt.
- **Niet** injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.
- **Niet** injecteren binnen 5 cm rondom de navel.

Maak de injectieplaats schoon

- Was uw handen.
- Maak de injectieplaats schoon door deze schoon te vegen met een alcoholdoekje (*Figuur 5*). Laat de huid aan de lucht drogen.

Figuur 5



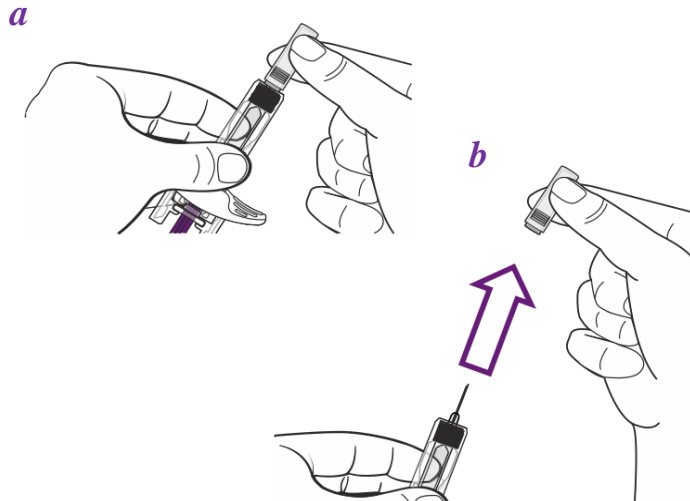
- Raak dit gebied **niet** meer aan voordat u de injectie heeft gegeven.

4. Voorbereiding voor de injectie

- Verwijder de naaldkap **niet** tot vlak voor de injectie.
- Houd de voorgevulde spuit vast bij de cilinder en met de naald van u af (*Figuur 6a*).

- Verwijder de naaldkap door deze er recht af te trekken (*Figuur 6b*).

Figuur 6



U kunt een druppel vloeistof aan het uiteinde van de naald zien zitten. Dit is normaal.

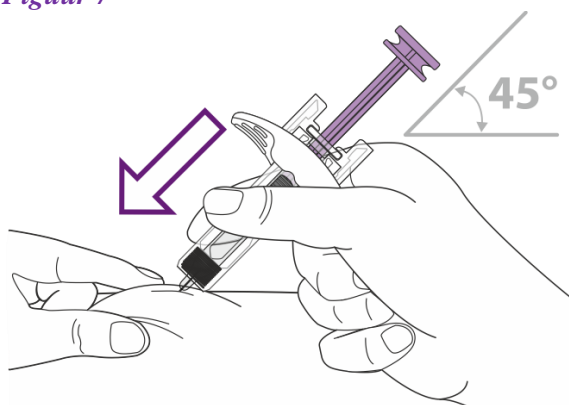
- Laat de naald **niet** met enig oppervlak in aanraking komen.
- Verwijder **geen** luchtbelletjes uit de spuit.
- Schuif de naaldkap **niet** terug op de spuit.

5. Injecteer Benlysta

De naald inbrengen

- Houd de spuit in één hand.
- Gebruik uw vrije hand om voorzichtig in de huid rond de injectieplaats te knijpen (*Figuur 7*).
- Breng de volledige naald in in de huidplooi onder een lichte hoek (45°), met een gebaar alsof u een dart-pijltje beweegt.

Figuur 7

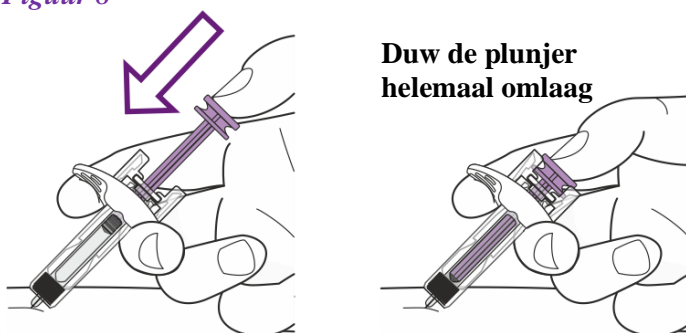


- Laat, nadat de naald volledig in de huid is ingebracht, de ingeknepen huid los.

Maak de injectie af

- Duw de plunjer helemaal omlaag totdat de oplossing is geïnjecteerd (*Figuur 8*).

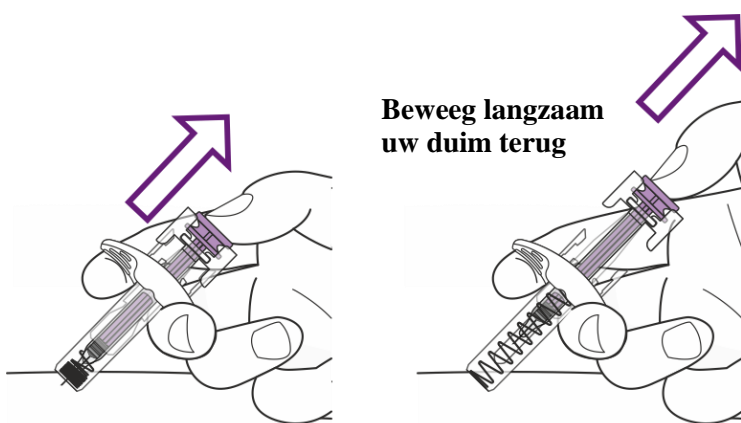
Figuur 8



Terwijl u de spuit vasthoudt, beweegt u langzaam uw duim terug, waardoor de plunjer omhoog zal veren (*Figuur 9*).

De naald zal automatisch omhoogschuiven in de naaldbeschermer.

Figuur 9



6. Afvoeren en controleren

Voer de gebruikte spuit af

- Voer de gebruikte spuit en naaldkap af in een container met een goed sluitende deksel.
- Vraag uw arts of apotheker om instructies over het op de juiste manier afvoeren van een gebruikte spuit of container met gebruikte spuiten.
- Recycle de spuit **niet** en gooi de gebruikte spuit, of de container met gebruikte spuiten, **niet** in de vuilnisbak.

Controleer de injectieplaats

Er kan een klein beetje bloed op de injectieplaats zichtbaar zijn.

- Druk, indien nodig, een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benlysta 120 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie **Benlysta 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** belimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Benlysta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benlysta als infusie is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om lupus (systemische lupus erythematosus, SLE) bij volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder) te behandelen als deze aandoening ondanks een standaardbehandeling nog steeds zeer actief is. Benlysta wordt ook in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van volwassenen (18 jaar en ouder) met actieve lupusnephritis (nierontsteking die met lupus verband houdt).

Lupus is een aandoening waarbij het immuunsysteem (het systeem dat infecties bestrijdt) uw eigen cellen en weefsels aanvalt en ontstekingen en orgaanschade veroorzaakt. Lupus kan bijna elk orgaan in het lichaam aantasten. Men denkt dat een bepaald soort witte bloedcellen, genaamd *B-cellen*, met lupus te maken heeft.

Dit middel bevat **belimumab** (een monoklonaal antilichaam). Het vermindert het aantal B-cellen in uw bloed door de werking van BLyS te blokkeren. BLyS is een eiwit dat ervoor zorgt dat B-cellen langer leven en BLyS wordt in hoge concentraties bij mensen met lupus gevonden.

U krijgt zowel dit middel als ook uw gebruikelijke behandeling voor lupus.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Overleg met uw arts** of dit bij u het geval kan zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een actuele of een langdurige **infectie** heeft of vaak infecties krijgt (*zie rubriek 4*). Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt krijgen
- als u een **vaccinatie** heeft gepland of minder dan 30 dagen geleden een vaccinatie heeft gehad. Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden vlak voor of tijdens de behandeling met Benlysta
- als uw **zenuwstelsel** is **aangetast** door lupus
- als u **hiv-positief** bent of **lage immuunglobulinespiegels** heeft
- als u **hepatitis B of C** heeft of dit heeft gehad
- als u een **orgaantransplantatie** of een **beenmerg-** of **stamceltransplantatie** heeft gehad
- als u **kanker** heeft gehad
- als u weleens last heeft gekregen van een **ernstige huiduitslag** of **huidafschilfering**, **blaarvorming** en/of **pijnlijke zweertjes in de mond** na het gebruik van dit middel.

➔ **Vertel het aan uw arts** als er bij u sprake is van een of meer van bovenstaande punten.

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en (pogingen tot) zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Vertel het uw arts als u in het verleden (een van) deze verschijnselen heeft gehad. Als u, wanneer dan ook, last krijgt van nieuwe verschijnselen of als die erger worden:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Als u zich depressief voelt of als u zichzelf pijn wilt doen of overweegt zichzelf te doden, kan het helpen om dit een familielid of goede vriend te vertellen en aan hen te vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt aan hen vragen het tegen u te zeggen als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw stemming of gedrag.

Ernstige huidreacties

Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in verband met de behandeling met dit middel.

➔ **Krijgt u een van de symptomen die beschreven zijn in rubriek 4? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in.**

Let op belangrijke symptomen

Mensen die geneesmiddelen gebruiken die hun immuunsysteem beïnvloeden, kunnen een groter risico hebben op infecties, waaronder een zeldzame maar ernstige infectie van de hersenen genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

➔ **Lees de informatie onder het kopje ‘Toegenomen risico op infectie van de hersenen’ in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

Om het terugvinden van de herkomst van dit geneesmiddel te verbeteren moet uw zorgverlener het partijnummer van Benlysta noteren in uw dossier. Mogelijk wilt u deze informatie ook opschrijven voor het geval u er in de toekomst naar gevraagd wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor gebruik door:

- kinderen jonger dan 5 jaar met SLE;
- kinderen en jongeren tot 18 jaar met actieve lupusnephritis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Benlysta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Vertel het uw arts in ieder geval als u behandeld wordt met geneesmiddelen die uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden, waaronder elk geneesmiddel dat invloed heeft op uw B-cellen (deze middelen worden gebruikt om kanker of ziektes met ontstekingsprocessen te behandelen).

Het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Benlysta kan ervoor zorgen dat uw immuunsysteem minder effectief wordt. Dit kan het risico op een ernstige infectie groter maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

- **Gebruik een effectieve methode om zwangerschap te voorkomen** terwijl u met dit middel behandeld wordt en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Zwangerschap

Gewoonlijk wordt het niet aanbevolen om dit middel te gebruiken als u zwanger bent.

- **Bent u zwanger**, denkt u zwanger te zijn, of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of u dit middel kunt gebruiken.
- **Als u zwanger wordt** terwijl u met dit middel behandeld wordt, vertel dit dan aan uw arts.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft. Het is waarschijnlijk dat dit middel in de moedermelk overgaat. Uw arts zal met u bespreken of u moet stoppen met dit middel terwijl u borstvoeding geeft of dat u moet stoppen met borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen veroorzaken waardoor u minder goed in staat bent om een auto of een ander voertuig te besturen en om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus het is in wezen ‘natriumvrij’.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een verpleegkundige of een arts zal u dit middel als druppelinfusie in een ader (intraveneus infuus) toedienen. Deze infusie duurt een uur.

Volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder)

Uw arts zal de juiste dosis bepalen op basis van uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis is 10 milligram voor elke kilogram (kg) lichaamsgewicht.

Normaal wordt dit middel op de eerste dag van de behandeling gegeven. De volgende infusies zijn 14 en 28 dagen later. Hierna wordt dit middel gewoonlijk eens per 4 weken gegeven.

Geneesmiddelen die voor een infusie gegeven kunnen worden

Voordat u Benlysta krijgt kan uw arts beslissen om u geneesmiddelen te geven die helpen bij het verminderen van reacties op de infusie. Dit kunnen middelen tegen allergische reacties (antihistaminica) zijn en een geneesmiddel om verhoging van de lichaamstemperatuur te voorkomen. U wordt nauwkeurig in de gaten gehouden en als u reacties krijgt, worden deze behandeld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen of het nodig is dat uw behandeling gestopt wordt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep medische hulp in als u een van de volgende symptomen van een ernstige huidreactie krijgt:

- roodachtige plekken op de romp; deze plekken zijn ‘schietschijf’-achtige vlekken of cirkelvormig, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Deze bijwerkingen zijn gemeld met onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Allergische reacties - roep onmiddellijk medische hulp in

Dit middel kan een reactie op de infusie of een allergische reactie (*overgevoeligheidsreactie*) veroorzaken. Dit zijn bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen). Deze reacties kunnen af en toe ernstig zijn (soms, komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen) en zouden levensbedreigend kunnen zijn. Als deze ernstige reacties optreden gebeurt dat waarschijnlijk op de dag van uw eerste of tweede behandeling met Benlysta, maar ze kunnen later optreden en enkele dagen na de behandeling optreden.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of aan uw verpleegkundige of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende symptomen van een allergische reactie of een infusie-gerelateerde reactie krijgt:

- zwelling van het gezicht, van de lippen, van de mond of van de tong
- piepende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid
- huiduitslag
- jeukende opgezette zwellingen of galbulten

In zeldzame gevallen kunnen ook minder ernstige, vertraagde bijwerkingen optreden met Benlysta, meestal 5 tot 10 dagen na een infusie. Deze omvatten symptomen zoals huiduitslag, misselijkheid, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn of zwelling van het gezicht.

Indien u deze symptomen ervaart en vooral wanneer u twee of meer van deze symptomen tegelijk ervaart:

➔ **vertel het uw arts of verpleegkundige.**

Infecties

Benlysta kan u vatbaarder maken voor infecties, waaronder bijvoorbeeld een infectie van de urinewegen of de luchtwegen, mogelijk lopen jongere kinderen een hoger risico. Deze komen zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 personen). Sommige infecties kunnen ernstig zijn en in sommige gevallen tot de dood leiden.

Als u een van de volgende symptomen van een infectie krijgt:

- koorts en/of rillingen
- hoesten, ademhalingsproblemen
- diarree, braken
- een branderig gevoel bij het plassen; vaak moeten plassen
- warme, rode of pijnlijke huid of zweren op uw lichaam

➔ **Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Depressie en zelfdoding

Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten over zelfdoding en pogingen tot zelfdoding tijdens de behandeling met Benlysta. Depressie komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers, zelfdodingsgedachten en zelfdodingspogingen komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers. Als u zich depressief voelt, zichzelf pijn wilt doen of andere verontrustende gedachten heeft, of als u depressief bent en merkt dat u zich slechter voelt of nieuwe verschijnselen krijgt:

➔ **Neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

Toegenomen risico op een infectie van de hersenen

Geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken, zoals Benlysta, kunnen ervoor zorgen dat u een hoger risico loopt op het krijgen van een zeldzame, maar ernstige en levensbedreigende infectie van de hersenen, genaamd *progressieve multifocale leuko-encefalopathie* (PML).

Symptomen van PML zijn onder andere:

- geheugenverlies
 - moeite hebben met denken
 - moeilijk kunnen praten of lopen
 - verlies van gezichtsvermogen
- ➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van deze symptomen krijgt, of vergelijkbare problemen die meerdere dagen hebben geduurd.

Als u deze symptomen al heeft gehad voordat u start met de behandeling met Benlysta:

➔ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u veranderingen opvallen in deze symptomen.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** personen:

- bacteriële infecties (zie de rubriek *Infecties* hierboven)

Vaak optredende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** personen:

- verhoging van de lichaamstemperatuur of koorts
- jeukende opgezette uitslag (galbulten), huiduitslag
- laag aantal witte bloedcellen (kan worden waargenomen in bloedtesten)
- infectie van de neus, de keel of de maag
- pijn in handen of voeten
- migraine
- misselijkheid, diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is belimumab.
Iedere injectieflacon van 5 ml bevat 120 mg belimumab.
Iedere injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg belimumab.
Na reconstitutie (samenvoegen) bevat de oplossing 80 mg belimumab per ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), sacharose en polysorbaat 80. Zie *Belangrijke informatie over de samenstelling van Benlysta* in rubriek 2 voor verdere informatie.

Hoe ziet Benlysta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benlysta wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor infusie, in een glazen injectieflacon met een gesiliconiseerde rubberen stop en een “flip off” aluminium verzegeling.

In iedere verpakking zit 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 371 80205045

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor het gebruik en de hantering - reconstitutie, verdunnen en toedienen

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

1) Hoe moet Benlysta gereconstitueerd worden?

Reconstitutie en verdunning dienen onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd.

Laat de injectieflacon gedurende 10 tot 15 minuten op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) komen.

Het gebruik van een 21-25 gauge naald wordt aangeraden voor het doorprikken van de stop van de injectieflacon voor reconstitutie en verdunning.

WAARSCHUWING: de injectieflacons van 5 ml en van 20 ml worden gereconstitueerd met verschillende volumes oplosmiddel, zie hierna:

120 mg injectieflacon

De 120 mg injectieflacon voor eenmalig gebruik van Benlysta wordt gereconstitueerd met 1,5 ml water voor injectie om een uiteindelijke concentratie van 80 mg/ml belimumab te verkrijgen.

400 mg injectieflacon

De 400 mg injectieflacon voor eenmalig gebruik van Benlysta wordt gereconstitueerd met 4,8 ml water voor injectie om een uiteindelijke concentratie van 80 mg/ml belimumab te verkrijgen.

Hoeveelheid Benlysta	Grootte van de injectieflacon	Volume van het oplosmiddel	Uiteindelijke concentratie
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Het water voor injectie moet langs de zijkant van de injectieflacon worden toegevoegd teneinde het schuimen zoveel mogelijk te beperken. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden. Houd de injectieflacon tijdens de reconstitutie op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C), zwenk iedere 5 minuten de injectieflacon voorzichtig gedurende 60 seconden totdat het poeder opgelost is. Niet schudden. Normaal gesproken is de reconstitutie volledig binnen 10 tot 15 minuten nadat het water is toegevoegd; het kan echter tot 30 minuten duren. Bescherm de gereconstitueerde oplossing tegen zonlicht.

Als voor het reconstitueren van Benlysta een mechanisch reconstitutieapparaat wordt gebruikt dan mag dit niet sneller draaien dan 500 tpm en mag het zwenken van de injectieflacon niet langer dan 30 minuten duren.

2) Voordat Benlysta verdund wordt

Wanneer de reconstitutie volledig is, moet de oplossing opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn en geen deeltjes bevatten. Kleine luchtbellen kunnen echter aanwezig zijn en dit is toegestaan.

120 mg injectieflacon

Na reconstitutie kan een volume van 1,5 ml (overeenkomend met 120 mg belimumab) uit iedere injectieflacon van 5 ml worden gehaald.

400 mg injectieflacon

Na reconstitutie kan een volume van 5 ml (overeenkomend met 400 mg belimumab) uit iedere injectieflacon van 20 ml worden gehaald.

3) Hoe moet de oplossing voor infusie verdund worden?

Het gereconstitueerde geneesmiddel wordt met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie verdund tot 250 ml. Voor patiënten van wie het lichaamsgewicht lager is dan of gelijk is aan 40 kg kunnen infuuszakken met 100 ml van deze oplosmiddelen worden overwogen op voorwaarde dat de resulterende belimumabconcentratie in de infuuszak niet hoger is dan 4 mg/ml.

Intraveneuze oplossingen van 5% glucose zijn onverenigbaar met Benlysta en mogen niet gebruikt worden.

Verwijder uit een 250 ml (of 100 ml) infuuszak of infuusfles met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie, een even groot volume als het volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing dat nodig is als dosis voor de patiënt. Gooi dit verwijderde volume weg. Voeg dan het vereiste volume van de gereconstitueerde Benlysta-oplossing toe aan de infuuszak of de infuusfles. Keer de zak of de fles voorzichtig om teneinde de oplossing te mengen. Alle ongebruikte oplossing in de injectieflacons moet vernietigd worden.

Inspecteer voor toediening de Benlysta-oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Vernietig de oplossing als er iets van vaste deeltjes of verkleuring waargenomen wordt.

Wanneer de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, moet deze beschermd worden tegen direct zonlicht en bewaard worden in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Oplossingen die verdund zijn met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, met 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchlorideoplossing voor injectie of met Ringer's Lactaat oplossing voor injectie kunnen in de koelkast (2 °C tot 8 °C) of bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) bewaard worden.

De totale tijd vanaf de reconstitutie van Benlysta tot aan de voltooiing van de infusie mag niet langer zijn dan 8 uur.

4) Hoe moet de verdunde oplossing toegediend worden?

Een infusie van Benlysta wordt in een tijdsduur van één uur toegediend.

Een infusie van Benlysta mag niet samen met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Er zijn geen onverenigbaarheden tussen Benlysta en infuuszakken van polyvinylchloride of polyolefine waargenomen.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor belimumab, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen belimumab en ernstige bijwerkingen van de huid ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die belimumab bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor belimumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) belimumab bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.