

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.  
Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Stilou preumplut

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

### Seringă preumplută

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (injecție)  
Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 6.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

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

Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Benlysta trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES. Se recomandă ca prima injecție subcutanată de Benlysta să fie administrată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății într-un mediu în care există dotare suficientă pentru gestionarea reacțiilor de hipersensibilitate, în cazul în care este necesară. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să efectueze instruirea corespunzătoare în ceea ce privește tehnica injectării subcutanate și să aducă la cunoștință semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Pacientul își poate administra singur injecția sau persoana care îngrijește pacientul îi poate administra acestuia Benlysta după ce profesionistul din domeniul sănătății consideră că acest lucru este posibil.

## Doze

### *LES*

Doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână, administrată pe cale subcutanată. Stabilirea dozei nu se face în funcție de greutate (vezi pct. 5.2). Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic. Întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

### *Glomerulonefrită lupică*

La pacienții la care se inițiază tratament cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, schema de tratament recomandată este de o doză de 400 mg (două injecții a 200 mg) o dată pe săptămână pentru 4 doze, apoi 200 mg o dată pe săptămână. La pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână. Benlysta trebuie administrat în asociere cu corticosteroizi și micofenolat sau ciclofosamidă pentru inițierea tratamentului sau micofenolat sau azatioprină ca tratament de întreținere. Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic.

## Doze omise

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. După aceea, pacienții pot relua administrarea în ziua obișnuită de administrare sau pot începe un nou program de administrare săptămânală din ziua în care a fost administrată doza omisă.

## Schimbarea zilei din săptămână în care se administrează doza

În cazul în care pacientul dorește să schimbe ziua din săptămână în care își administrează doza, se poate administra o nouă doză în noua zi preferată din săptămână. După aceea, pacientul trebuie să continue noul program de administrare săptămânală începând din acea zi, chiar dacă intervalul de administrare poate fi temporar mai mic de o săptămână.

## Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

### *LES*

În cazul în care un pacient cu LES trece de la administrarea Benlysta pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată după 1 până la 4 săptămâni de la ultima doză administrată intravenos (vezi pct. 5.2).

### *Glomerulonefrită lupică*

Dacă un pacient cu glomerulonefrită lupică este în curs de trecere de la administrarea intravenoasă de Benlysta la administrarea subcutanată, prima doză de 200 mg trebuie administrată prin injecție subcutanată la 1 până la 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Această trecere trebuie să aibă loc în orice moment după primele 2 doze administrate intravenos (vezi pct. 5.2).

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Datele obținute la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală. Pe baza informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Totuși, se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Benlysta pentru administrare subcutanată la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Stiloul injector preumplut sau seringă preumplută trebuie utilizate numai pentru injectare subcutanată. Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Atunci când injectarea se face în aceeași regiune, pacientul trebuie sfătuit să utilizeze un loc diferit pentru administrarea fiecărei injecții; injecțiile nu trebuie niciodată administrate în zonele în care pielea este sensibilă, cu echimoze, înroșită sau întărită. Atunci când se injectează o doză de 400 mg în același loc, se recomandă ca între cele 2 injecții de 200 mg fiecare să fie administrate la cel puțin 5 cm distanță (aproximativ 2 inci).

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în stilou injector preumplut sau în seringă preumplută sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat înregistrate cu atenție.

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

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

#### Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B

Datele disponibile nu susțin administrarea concomitentă de rituximab cu Benlysta la pacienții cu LES (vezi pct. 5.1). Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B.

#### Reacții de hipersensibilitate

Administrarea Benlysta pe cale subcutanată sau intravenoasă poate determina reacții de hipersensibilitate care pot fi severe și letale. În cazul apariției unei reacții severe, administrarea Benlysta trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.2). Riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate este cel mai mare la primele două doze administrate; cu toate acestea, riscul trebuie luat în considerare la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de

alergii multiple la medicamente sau cu hipersensibilitate semnificativă pot avea un risc mai mare de apariție a acestora. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării sau la câteva zile după administrare și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie pus la dispoziția pacientului. De asemenea, au fost observate reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat și au inclus simptome ca erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, mialgie, cefalee și edem facial.

În studiile clinice cu administrare pe cale intravenoasă, reacțiile grave la administrarea perfuziei și cele de hipersensibilitate au inclus reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pct. 4.4).

### Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor, incluzând infecții oportuniste. În studiile clinice controlate, incidența infecțiilor grave a fost similară în cadrul grupurilor de tratament cu Benlysta și placebo; cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Vaccinarea antipneumococică trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta. Tratamentul cu Benlysta nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții grave active (inclusiv infecții cronice grave). Medicii trebuie să fie precauți și să evalueze cu atenție dacă se preconizează ca beneficiile să depășească riscurile atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu antecedente de infecții recurente. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care dezvoltă simptome de infecție. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând Benlysta, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

### Depresie și risc suicidar

În studiile clinice controlate cu administrare pe cale intravenoasă și subcutanată, tulburările psihice (depresie, ideeție și comportament suicidar(ă) inclusiv suicid) au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu Benlysta (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta, medicii trebuie să evalueze riscul de depresie și suicid luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului și starea psihică curentă și să continue monitorizarea pacienților pe durata tratamentului. Medicii trebuie să recomande pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc, unde este cazul) să își contacteze furnizorul de servicii de îngrijire medicală dacă prezintă simptome noi sau agravate de tulburare psihică. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie considerată încetarea tratamentului.

### Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliz epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu administrarea de Benlysta. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele SJS și TEN și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive ale SJS și TEN, tratamentul cu Benlysta trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau TEN în timpul administrării Benlysta, tratamentul cu Benlysta nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

### Leucoencefalopatia multifocală progresivă

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

### Imunizare

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

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

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

### Afecțiuni limfoproliferative și maligne

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

### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile. Formarea unora dintre enzimele CYP450 este, însă, suprimată de nivelurile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Nu se cunoaște dacă belimumab poate fi un modulator indirect al acestor citokine. Nu poate fi exclus riscul de reducere indirectă a activității CYP de către belimumab. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu belimumab, trebuie luată în considerare monitorizarea terapeutică în cazul pacienților tratați cu substraturi ale CYP cu indice terapeutic îngust, situație în care doza este ajustată în mod individual (de exemplu, warfarină).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

### Sarcina

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

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

### Alăptarea

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

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

### Fertilitatea

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării belimumab la pacienți cu LES a fost evaluată în trei studii clinice cu administrare intravenoasă, controlate cu placebo, în faza de pre-înregistrare și un studiu cu administrare intravenoasă, regional subsecvent, controlat cu placebo, un studiu clinic cu administrare subcutanată, controlat cu placebo și două studii cu administrare intravenoasă, controlat cu placebo, de evaluare după punerea pe piață; siguranța administrării la pacienții cu glomerulonefrită lupică activă a fost evaluată într-un studiu cu administrare intravenoasă controlat cu placebo.

Datele prezentate în tabelul de mai jos reflectă expunerea la 674 de pacienți cu LES din cele trei studii clinice în faza de pre-înregistrare și 470 de pacienți din studiul subsecvent controlat cu placebo cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (în doză de 10 mg/kg pe parcursul a o oră în zilele 0, 14, 28 și, ulterior, la fiecare 28 de zile până la 52 de săptămâni) și 556 de pacienți cu LES expuși la Benlysta administrat pe cale subcutanată (200 mg, o dată pe săptămână, până la 52 de săptămâni). La câțiva pacienți cu LES, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. Datele reflectă expunerea suplimentară la 224 de pacienți cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat

intravenos Benlysta (10 mg/kg timp de până la 104 săptămâni). De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

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

Reacții adverse au fost raportate la 84% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 87% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă ( $\geq 5\%$  dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu  $\geq 1\%$  mai mare decât placebo) a fost nasofaringită. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta și de 8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $> 5\%$  dintre pacienții cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat Benlysta asociat tratamentului standard) au fost infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar și herpes zoster. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Reacții adverse cutanate severe: Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

#### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

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

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

Cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența menționată este cea mai mare frecvență observată în cazul fiecărei formulări.



<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări <sup>1</sup>	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, infecție a tractului urinar
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită, infecție virală a căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate <sup>2</sup>
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Comportament suicidal, idei suicidare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare <sup>3</sup> , urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Angioedem
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate administrării injectabile sau în perfuzie <sup>2</sup> , febră

<sup>1</sup> A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4 „Infecții” pentru informații suplimentare.

<sup>2</sup> „Reacțiile de hipersensibilitate” se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile sistemice datorate administrării în perfuzie sau injectabile.

<sup>3</sup> Se aplică numai în cazul formulării pentru administrare subcutanată.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

Datele prezentate mai jos sunt date cumulate provenite din cele trei studii clinice cu administrare intravenoasă în faza de pre-înregistrare (doză de 10 mg/kg administrată numai intravenos) și din

studiul cu administrare subcutanată. Datele privind „Infecțiile” și „Tulburările psihice” le includ și pe cele provenite din studiul realizat după punerea pe piață.

*Reacții sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacții de hipersensibilitate:* În general, reacțiile datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate au fost observate în ziua administrării, însă reacții acute de hipersensibilitate pot, de asemenea, să apară la câteva zile după administrarea dozei. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Incidența reacțiilor datorate administrării în perfuzie și a reacțiilor de hipersensibilitate după administrarea pe cale intravenoasă care apar în decurs de 3 zile de la administrarea unei perfuzii a fost de 12% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 10% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1,2% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului.

Incidența reacțiilor sistemice postinjectare și a reacțiilor de hipersensibilitate care apar în decurs de 3 zile de la administrarea pe cale subcutanată a fost de 7% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 9% în grupul la care s-a administrat placebo. Reacțiile de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea Benlysta pe cale subcutanată și care au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului au fost raportate la 0,2% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la niciun pacient cărui i s-a administrat placebo.

*Infecții:* Incidența globală a infecțiilor în studiile pentru LES pre-înregistrare, cu administrare intravenoasă și subcutanată a fost de 63% în ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvente decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită și infecție bacteriană a tractului urinar. Infecții grave au apărut la 5% dintre pacienții din ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo; infecțiile oportuniste grave reprezentând 0,4% și, respectiv, 0% dintre acestea. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Unele infecții au fost severe sau letale.

În studiul privitor la glomerulonefrita lupică, pacienților li s-a administrat un tratament standard de fond (vezi pct. 5.1), iar incidența globală a infecțiilor a fost de 82% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu 76% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut la 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile letale au apărut la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu pentru LES privind siguranța, randomizat, dublu-orb, cu durată de 52 săptămâni, realizat după punerea pe piață (BEL115467), care a evaluat mortalitatea și evenimentele adverse specifice la adulți, infecțiile grave au apărut la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg intravenos) comparativ cu 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut la 0,45% (9/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu 0,15% (3/2001) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce incidența mortalității de orice cauză a fost de 0,50% (10/2002) comparativ cu 0,40% (8/2001). Cele mai multe infecții letale au fost observate în primele 20 de săptămâni de tratament cu Benlysta.

*Tulburări psihice:* În studiile clinice pentru LES cu administrare intravenoasă aflate în faza de pre-înregistrare, evenimentele psihice grave au fost raportate la 1,2% (8/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg și la 0,4% (3/675) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cazuri de depresie gravă au fost raportate la 0,6% (4/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg și la 0,3% (2/675) dintre cei la care s-a administrat placebo. Au existat două cazuri de suicid la pacienții tratați cu Benlysta (inclusiv unul din cei la care s-a administrat Benlysta 1 mg/kg).

În cadrul unui studiu pentru LES de evaluare după punerea pe piață, au fost raportate evenimente psihice grave la 1,0% (20/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,3% (6/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Evenimente grave de depresie au fost raportate la 0,3% (7/2002) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la mai puțin de 0,1% (1/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Incidența totală a evenimentelor grave de ideatie sau comportament suicidal(ă) sau autovătămare fără intenție de suicid a fost de 0,7% (15/2002) la pacienții tratați cu Benlysta și de 0,2% (5/2001) în grupul cu placebo. Nu a fost raportat niciun caz de sinucidere în niciunul dintre grupuri.

Studiile pentru LES cu administrare intravenoasă de mai sus, nu au exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice.

În studiul clinic pentru LES cu administrare subcutanată, care a exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice, au fost raportate evenimente psihice grave la 0,2% (1/556) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Nu au fost raportate evenimente grave asociate cu depresia sau cazuri de suicid în niciunul dintre grupuri.

*Leucopenie:* Incidența leucopeniei raportată la pacienții cu LES ca un eveniment advers a fost de 3% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

*Reacții la nivelul locului de injectare:* În studiul clinic cu administrare pe cale subcutanată pentru LES, frecvența reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost de 6,1% (34/556) și de 2,5% (7/280) pentru pacienții la care s-a administrat Benlysta și, respectiv, placebo. Aceste reacții la nivelul locului de injectare (cel mai frecvent durere, eritem, hematom, prurit și indurare) au fost ușoare până la moderate în ceea ce privește severitatea. Majoritatea nu au necesitat întreruperea tratamentului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze tratament de susținere, după caz.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG04

#### Mecanism de acțiune

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimulatoră a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Belimumab blochează legarea BLyS solubilă, care este un factor de supraviețuire al

limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Belimumab nu se leagă direct de limfocitele B, ci prin legarea de BLyS, belimumab inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline.

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

#### Efecte farmacodinamice

Valorile mediane ale IgG la săptămâna 52 au fost reduse cu 11% la pacienții cu LES cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu o creștere de 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, valorile medii pentru anticorpii anti-ADNdc la săptămâna 52 au fost reduse cu 56% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu 41% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, la 18% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta testele pentru anticorpii anti-ADNdc au devenit negative comparativ cu 15% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, până la săptămâna 52,

La pacienții cu LES cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 42% și la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și, respectiv, la 21% și 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Benlysta a redus semnificativ valorile limfocitelor B totale, de tranziție, naive și din LES, precum și ale plasmocitelor la săptămâna 52. Reducerile valorilor limfocitelor B naive și de tranziție, precum și a subsetului de limfocite B din LES au fost observate încă din săptămâna 8. Valorile limfocitelor de memorie au crescut inițial și au scăzut lent comparativ cu valorile inițiale până în săptămâna 52.

Răspunsul limfocitelor B și al IgG la tratamentul pe termen lung cu Benlysta administrat intravenos a fost evaluat într-un studiu de extensie fără comparator pentru LES. După 7 ani și jumătate de tratament (inclusiv studiul inițial cu durată de 72 de săptămâni), a fost observată o scădere substanțială și susținută în diferite subseturi ale limfocitelor B, conducând la o reducere a valorilor mediane de 87% ale limfocitelor B naive, 67% în cazul limfocitelor B de memorie, 99% în cazul limfocitelor B activate și o reducere a valorii mediane a plasmocitelor de 92%, după mai mult de 7 ani de tratament. După aproximativ 7 ani, a fost observată o reducere de 28% a valorii mediane a concentrației de IgG, cu 1,6% dintre subiecți la care s-a înregistrat o scădere a concentrației de IgG sub 400 mg/dl. În decursul studiului, incidența evenimentelor adverse raportate a rămas, în general, stabilă sau a scăzut.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, după tratamentul cu Benlysta (10 mg/kg administrat intravenos) sau cu placebo, a existat o creștere a valorilor serice ale IgG care a fost asociată cu scăderea proteinuriei. În raport cu placebo, au fost observate creșteri mai mici ale valorilor serice ale IgG în grupul tratat cu Benlysta, așa cum era de așteptat fiind cunoscut mecanismul de acțiune al belimumabului. În săptămâna 104, creșterea procentuală mediană față de valoarea inițială a IgG a fost de 17% pentru Benlysta și de 37% pentru placebo. Reducerile autoanticorpilor, creșterile complementului și reducerile celulelor B totale circulante și ale subseturilor de celule B observate au fost în concordanță cu studiile privind LES.

#### Imunogenitate

În studiul cu administrare subcutanată în care au fost testate probele de ser de la mai mult de 550 pacienți cu LES, nu au fost detectați anticorpi anti-belimumab pe durată sau după tratamentul cu belimumab 200 mg administrat subcutanat. În studiul pentru glomerulonefrită lupică în care la 224 de pacienți s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos, nu au fost detectați anticorpi anti belimumab.

## Eficacitate și siguranță clinică

### LES

#### *Injectare subcutanată*

Eficacitatea Benlysta administrat subcutanat a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durată de 52 săptămâni, de fază 3 (HGS1006-C1115; BEL112341) efectuat la 836 de pacienți adulți cu un diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ale American College of Rheumatology. Pacienții eligibili aveau boală LES activă, definită cu un scor SELENA-SLEDAI  $\geq 8$  și cu rezultate pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-nucleari (ANA - *anti-nuclear antibody* - sau anti-ADNdc) (titrul ANA  $\geq 1:80$  și/sau anti-ADNdc pozitivi [ $\geq 30$  unități/ml]) la momentul includerii. Pacienții aveau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), constând din oricare dintre următoarele (medicație unică sau în asociere): corticosteroizi, antimalarice, AINS sau alte imunosupresoare. Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau lupus activ sever al sistemului nervos central sau glomerulonefrită lupică activă severă.

Acest studiu a fost efectuat în SUA, America de Sud, Europa și Asia. Vârsta media a pacienților a fost de 37 ani (interval: 18 până la 77 ani), iar majoritatea (91%) au fost de sex feminin. Tratamentul de fond a inclus corticosteroizi (86%; 60% cu doze de echivalent de prednison  $> 7,5$  mg/zi), imunosupresoare (46%) și antimalarice (69%). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra belimumab 200 mg sau placebo pe cale subcutanată, o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni.

La momentul includerii în studiu, 62,2% dintre pacienți aveau un grad înalt de activitate a bolii (scor SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 88% dintre pacienți prezentau afectare cutaneo-mucoasă, 78% prezentau afectare musculo-scheletală, 8% prezentau afectare hematologică, 12% prezentau afectare renală și 8% prezentau afectare vasculară de organ.

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

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

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

**Tabel 1. Rata de răspuns la Săptămâna 52**

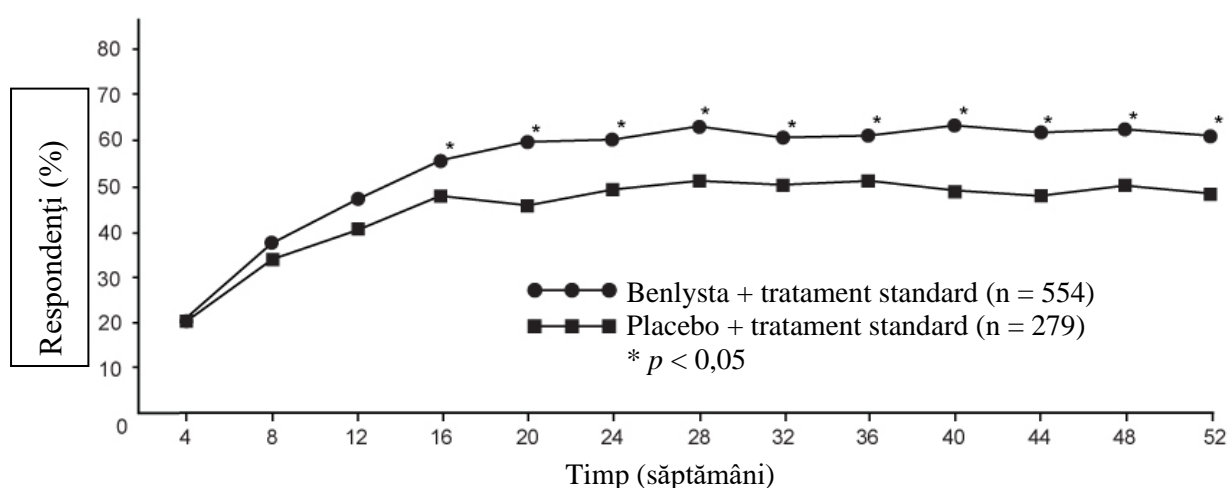
Răspuns <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup> (n = 279)	Benlysta <sup>2</sup> 200 mg săptămânal (n = 554)
Indicele de răspuns al LES	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Diferența observată vs placebo		12,98%
Risc relativ estimat (odds ratio) (Î 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componente ale indicelui de răspuns al LES		
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI $\geq 4$	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

<sup>1</sup>Analizele au exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo; 2 pentru Benlysta).

<sup>2</sup>Tuturor pacienților li s-a administrat terapie standard

Diferențele între grupurile de tratament au fost evidente până în săptămâna 16 și s-au menținut până în săptămâna 52 (Figura 1).

**Figura 1. Proporția de respondenți SRI în funcție de vizită**



Puseurile de activitate ale LES au fost definite prin Indicele modificat SELENA SLEDAI pentru puseuri LES (*modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index*). Riscul apariției primului puseu a fost redus cu 22% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78; p = 0,0061). Durata mediană până la primul puseu în rândul pacienților cu un puseu a fost prelungită la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta

comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (190 zile vs. 141 zile). Puseuri severe au fost observate la 10,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 18,2% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată în funcție de = -7,6%). Riscul de pusee severe a fost redus cu 49% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu placebo (rata de risc = 0,51;  $p = 0,0004$ ). Durata mediană până la primul puseu acut în rândul pacienților cu un puseu acut a fost întârziată la pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu placebo (171 zile vs. 118 zile).

Procentul de pacienți tratați cu o doză mai mare de 7,5 mg/zi prednison (sau echivalent) la momentul includerii în studiu, a căror doză medie de corticosteroid a fost redusă cu cel puțin 25% față de momentul includerii în studiu până la o doză echivalentă cu  $\leq 7,5$  mg/zi pe parcursul săptămânilor 40 până la 52, a fost de 18,2% în grupul de tratament tratat cu Benlysta și de 11,9% în grupul la care s-a administrat placebo ( $p = 0,0732$ ).

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește fatigabilitatea comparativ cu placebo, măsurată cu ajutorul scalei FACIT-Scala oboselii (FACIT-*Fatigue Scale*). Modificarea medie ajustată a scorului la săptămâna 52 față de momentul includerii în studiu este semnificativ mai mare pentru Benlysta comparativ cu placebo (4,4 vs. 2,7;  $p = 0,0130$ ).

Analiza de subgrup privind criteriul final principal de evaluare a demonstrat că cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu grad mai mare de activitate a bolii la momentul includerii în studiu, incluzând pacienți cu scoruri SELINA SLEDAI  $\geq 10$  sau pacienți care necesitau tratament cu corticosteroizi pentru controlul bolii sau pacienți cu valori scăzute ale complementului seric.

Un grup suplimentar, identificat anterior ca grup activ serologic, acei pacienți cu valori scăzute ale complementului și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, a demonstrat, de asemenea, un răspuns relativ mai mare, vezi Tabelul 2 pentru rezultatele privind acest exemplu de grup cu activitate mai mare a bolii.

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

Subgrup	Anti-ADNdc pozitivi ȘI valori scăzute ale complementului seric	
	Placebo	Benlysta 200 mg săptămânal
	(n = 108)	(n = 246)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 52 <sup>1</sup> (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,41
Puseuri severe de boală de-a lungul a 52 de săptămâni	(n = 108)	(n = 248)
Pacienți care au avut un puseu sever (%)	31,5	14,1
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,4
Intervalul de timp până la un puseu sever [Rata de risc (ÎÎ 95%)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Reducerea dozei de prednison cu $\geq 25\%$ față de momentul includerii în studiu până la $\leq 7,5$ mg/zi între săptămâna 24 și săptămâna 52 <sup>2*</sup> (%)	(n = 70)	(n = 164)
	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		9,3
Îmbunătățirea scorului FACIT-Scala oboselii față de momentul includerii în studiu la Săptămâna 52 (media)	(n = 108)	(n = 248)
	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Diferența observată tratament vs. placebo (diferența mediană)		2,1

<sup>1</sup>Analiza ratei de răspuns SRI în Săptămâna 52 a exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial (2 pentru Benlysta).

<sup>2\*</sup> Dintre pacienții cu doză de prednison > 7,5 mg/zi la momentul includerii

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 104 săptămâni, incluzând 292 pacienți (BLISS-BELIEVE) au fost studiate eficacitatea și siguranța Benlysta în asociere cu un singur ciclu de rituximab. Obiectivul principal a fost proporția subiecților cu o stare de control al bolii definită ca un scor SLEDAI-2K  $\leq 2$ , obținută fără imunosupresoare și cu corticosteroizi la o doză echivalentă de prednison de  $\leq 5$  mg/zi în Săptămâna 52. Acest lucru a fost atins în 19,4 % (n = 28/144) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab și la 16,7 % (n = 12/72) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu placebo (risc relativ estimat 1,27; 95 % ÎÎ: 0,60, 2,71; p = 0,5342). O frecvență mai mare a evenimentelor adverse (91,7 % față de 87,5 %), evenimentelor adverse grave (22,2 % față de 13,9 %) și infecțiilor grave (9,0 % față de 2,8 %) au fost observate la



pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab, comparativ cu la Benlysta în asociere cu placebo.

### Glomerulonefrită lupică

#### *Injectare subcutanată*

Eficacitatea și siguranța Benlysta 200 mg administrat subcutanat pacienților cu glomerulonefrită lupică activă se bazează pe datele obținute în urma administrării Benlysta 10 mg/kg intravenos și pe modelarea și simularea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

În studiul cu administrare subcutanată privind LES, descris mai sus, pacienții care au avut glomerulonefrită lupică activă severă au fost excluși; cu toate acestea, 12% dintre pacienți au avut afectare renală la momentul inițial (pe baza evaluării SELINA SLEDAI). A fost efectuat următorul studiu privind glomerulonefrită lupică activă.

#### *Perfuzie intravenoasă*

Eficacitatea și siguranța Benlysta 10 mg/kg administrat intravenos timp de 1 oră în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat (1:1), cu durata de 104 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (BEL114054) efectuat la 448 pacienți cu glomerulonefrită lupică activă. Pacienții au avut un diagnostic clinic de LES în conformitate cu criteriile de clasificare ACR, glomerulonefrită lupică clasa III, IV, și/sau V dovedită prin biopsie și au avut boală renală activă la momentul screening-ului, necesitând tratament standard. Tratamentul standard a inclus corticosteroizi, 0 până la 3 administrări intravenoase de metilprednisolon (500-1000 mg per administrare), urmat de prednison administrat pe cale orală 0,5-1 mg/kg și zi cu o doză zilnică totală  $\leq 60$  mg/zi și redusă la  $\leq 10$  mg/zi până la săptămâna 24, cu:

- micofenolat mofetil 1-3 g/zi administrat oral sau micofenolat de sodiu 720-2160 mg/zi administrat oral pentru inducție și întreținere, sau
- ciclofosamidă 500 mg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru 6 perfuzii pentru inducție urmată de azatioprină administrată oral la o doză țintă de 2 mg/kg și zi pentru întreținere.

Acest studiu a fost realizat în Asia, America de Nord, America de Sud și Europa. Vârsta mediană a pacienților a fost de 31 de ani (interval: 18 până la 77 ani); majoritatea (88%) au fost de sex feminin.

Criteriul final principal de eficacitate a fost Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE) în săptămâna 104 definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: raportul proteinurie:creatinurie (RPCu)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) și rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de  $> 20\%$  din valoarea înainte de acutizare.

Principalele criterii finale secundare au inclus:

- Răspuns renal complet (RRC) definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: RPCu  $< 500$  mg/g (56,8 mg/mmol) și eRFG  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de  $> 10\%$  față de valoarea pre acutizare.
- RRPE în săptămâna 52.
- Timpul până la un eveniment renal sau deces (eveniment renal definit ca primul eveniment de boală renală în stadiu terminal, dublarea creatinemiei, agravarea renală [definită ca proteinurie crescută și/sau afectare a funcției renale] sau utilizarea medicației interzise pentru boala renală).

Pentru criteriile finale RRPE și RRC, tratamentul cu steroizi a trebuit redus la  $\leq 10$  mg/zi din săptămâna 24 pentru a fi considerat un respondent. Pentru aceste criterii finale, pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme, care au primit medicamente interzise sau care s-au retras din studiu mai devreme au fost considerați non-respondenți.

Procentul de pacienți care au obținut RRPE în săptămâna 104 a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Criteriile finale secundare majore au arătat,

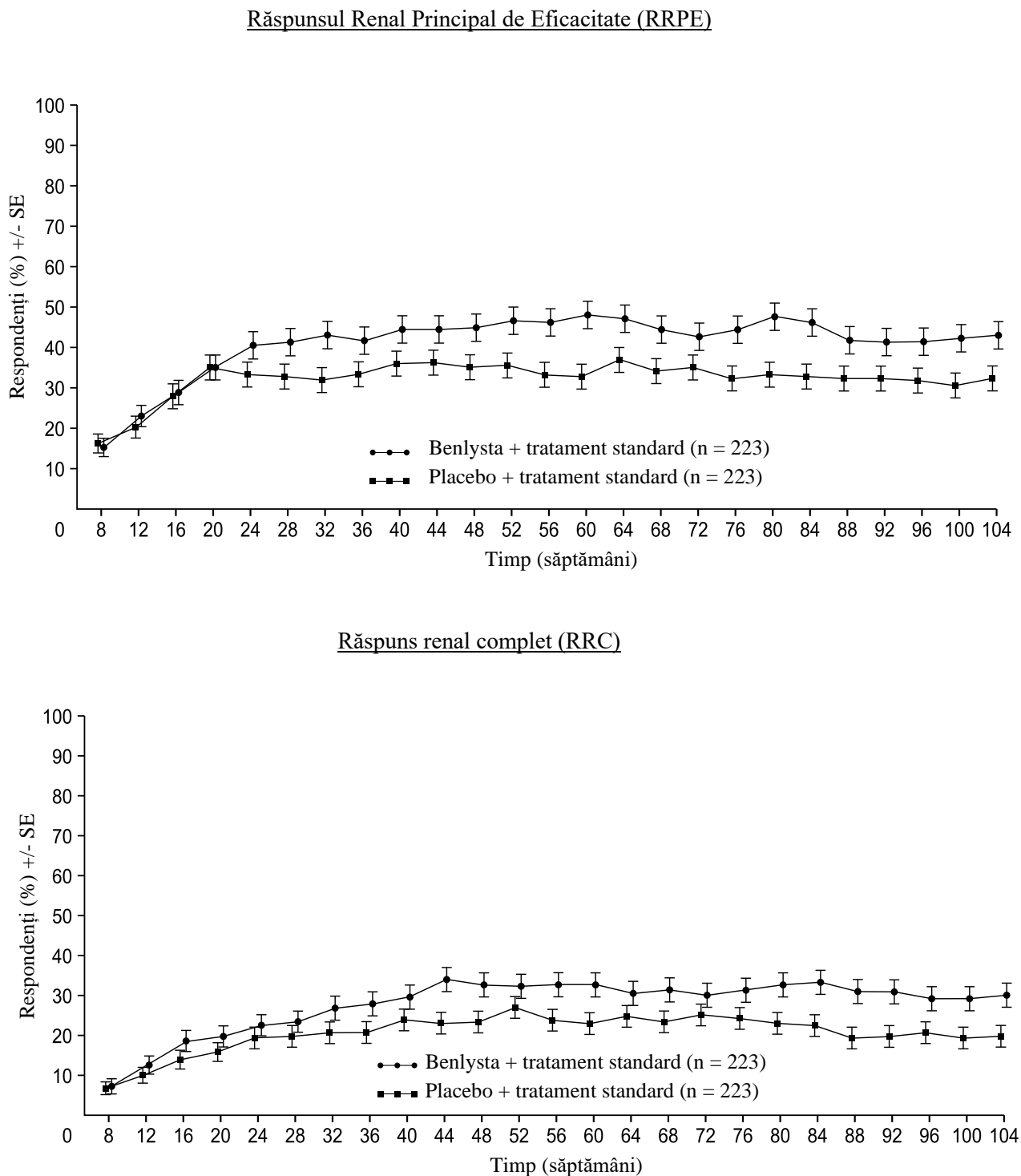
de asemenea, o îmbunătățire semnificativă cu Benlysta comparativ cu placebo (Tabelul 3).

**Tabel 3. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică**

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (Î 95%)	Valoarea p
<b>RRPE în săptămâna 104<sup>1</sup></b> Respondenți	32,3%	43,0%	10,8%	IP 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componente ale RRPE					
Raport proteinurie:creatinurie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	IP 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 20% din valoarea înainte de acutizare	50,2%	57,4%	7,2%	IP 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Fără eșec la tratament <sup>3</sup>	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>RRC în săptămâna 104<sup>1</sup></b> Respondenți	19,7%	30,0%	10,3%	IP 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componente ale RRC					
Raport proteinurie:creatinurie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	IP 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 10% din valoarea înainte de acutizare	39,9%	46,6%	6,7%	IP 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Fără eșec la tratament <sup>3</sup>	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>RRPE în săptămâna 52<sup>1</sup></b> Respondenți	35,4%	46,6%	11,2%	IP 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
<b>Timpul până la un eveniment renal sau deces<sup>1</sup></b> Procentul de pacienți cu eveniment <sup>2</sup>	28,3%	15,7%	-		
Timpul până la eveniment [Indice de risc (Î 95)]			-	IR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
<sup>1</sup> RRPE în săptămâna 104 a fost analiza primară privind eficacitatea; RRC în săptămâna 104, RRPE în săptămâna 52 și timpul până la eveniment renal sau deces au fost incluse în ierarhia de testare pre-specificată. <sup>2</sup> Atunci când au fost excluse decesele din analiză (1 pentru Benlysta; 2 pentru placebo), procentul pacienților cu un eveniment renal a fost de 15,2% pentru Benlysta comparativ cu 27,4% pentru placebo (IR = 0,51; Î 95%: 0,34; 0,78). <sup>3</sup> Eșecul la tratament: Pacienți care au utilizat medicație interzisă de protocol.					

Un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRPE începând cu săptămâna 24 comparativ cu placebo, iar această diferență de tratament a fost menținută până în săptămâna 104. Începând cu săptămâna 12, un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRC comparativ cu placebo, iar diferența numerică a fost menținută până în săptămâna 104 (Figura 2).

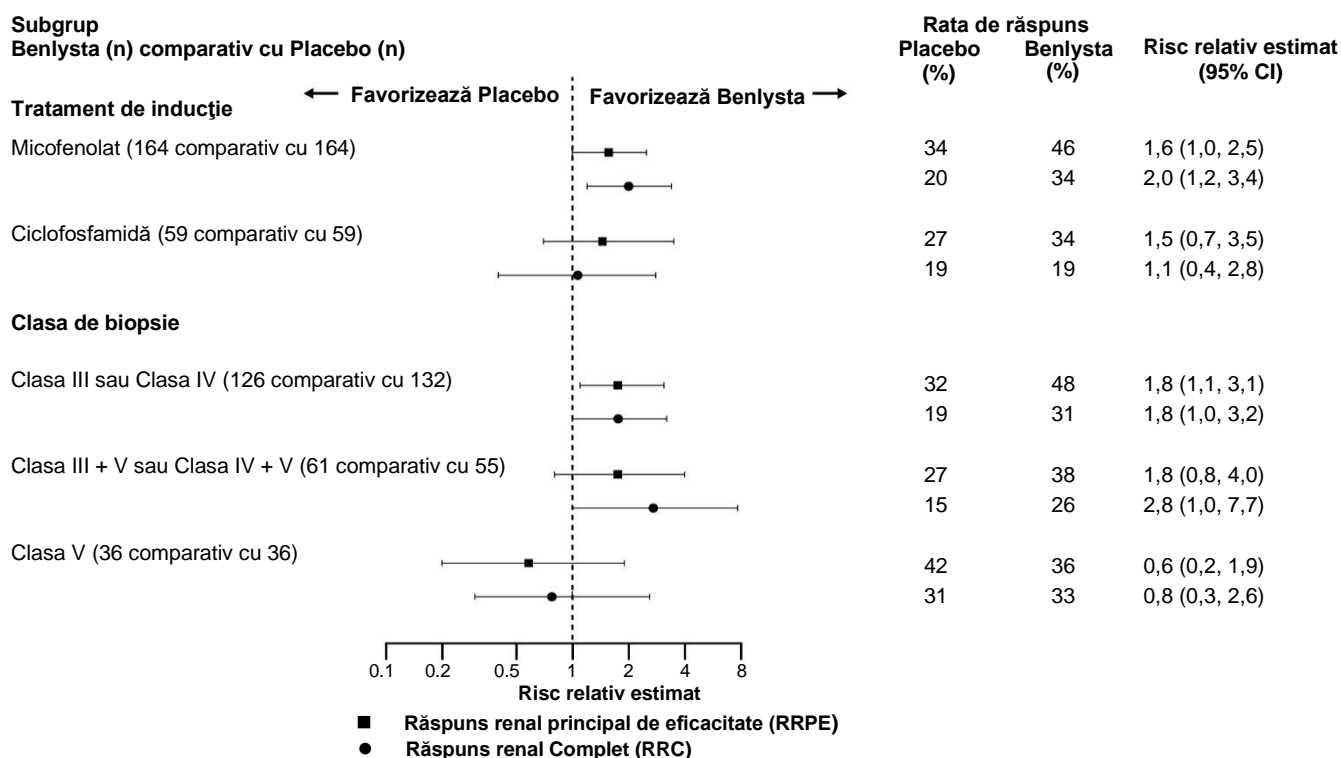
**Figura 2. Ratele de răspuns la adulți cu glomerulonefrită lupică în funcție de vizită**



În analizele descriptive ale subgrupurilor, criteriile finale cheie privind eficacitatea (RRPE și RRC) au fost examinate prin intermediul regimului de inducție (micofenolat sau ciclofosamidă) și al clasei de

biopsie (clasa III sau IV, clasa III + V sau clasa IV + V sau clasa V) (figura 3).

**Figura 3. Risc relativ estimat al RRPE și RRC în săptămâna 104 de-a lungul subgrupurilor**



### Vârstă și rasă

Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu LES cu vârsta  $\geq 65$  ani cărora li s-a administrat Benlysta intravenos sau subcutanat comparativ cu populația generală în studiile controlate cu placebo; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani (62 pacienți pentru eficacitate și 219 pentru siguranță) nu este suficient pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri.

În studiile clinice controlate cu placebo, efectuate cu Benlysta pentru administrare subcutanată, au fost înrolați prea puțini pacienți ce aparțin rasei negre, pentru a putea trage concluzii semnificative cu privire la efectul rasei asupra rezultatelor clinice.

A fost studiată siguranța și eficacitatea administrării Benlysta pe cale intravenoasă la pacienții ce aparțin rasei negre. Datele disponibile la momentul actual sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta 120 mg și 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Benlysta pentru administrare subcutanată la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în LES (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici în cazul administrării pe cale subcutanată, prezentați mai jos, se bazează pe parametrii populaționali estimați de la 661 de subiecți, reprezentând 554 pacienți cu LES și 107 subiecți sănătoși, pacienți cărora li s-a administrat Benlysta pe cale subcutanată.

### Absorbție

Benlysta în stilou injector preumplut sau în seringă preumplută este administrat prin injecție subcutanată.

După administrare subcutanată, biodisponibilitatea belimumab a fost de aproximativ 74%. Expunerea la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 11 săptămâni de administrare pe cale subcutanată. Concentrațiile serice maxime de belimumab au fost, în general, observate la finalizarea perfuzării sau la scurt timp după aceasta. Concentrația serică maximă (C<sub>max</sub>) pentru belimumab la starea de echilibru a fost de 108 µg/ml.

### Distribuție

Belimumab a fost distribuit în țesuturi, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V<sub>se</sub>) de 5 litri.

### Metabolizare

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

### Eliminare

După administrare pe cale subcutanată, belimumab a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 18,3 zile. Clearance-ul sistemic a fost de 204 ml/zi.

### Studiul privind glomerulonefrita lupică

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată la 224 de pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos (Zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile până la 104 săptămâni). La pacienții cu glomerulonefrită lupică, din cauza activității bolii renale, clearance-ul belimumab a fost inițial mai mare decât cel observat în studiile pentru LES; cu toate acestea, după 24 de săptămâni de tratament și pe parcursul restului studiului, clearance-ul și expunerea la belimumab au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LES cărora li s-a administrat belimumab 10 mg/kg intravenos.

Pe baza modelării și simulării farmacocinetice populaționale, concentrațiile medii la starea de echilibru în cazul administrării subcutanate de belimumab 200 mg o dată pe săptămână la adulții cu glomerulonefrită lupică se estimează a fi similare celor observate la adulții cu glomerulonefrită lupică cărora li se administrează belimumab 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni.

### Grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți:* Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru administrarea Benlysta pe cale subcutanată la pacienții copii și adolescenți.

*Vârstnici:* Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți vârstnici. Vârsta nu a afectat expunerea la belimumab în analiza farmacocinetică populațională privind administrarea pe cale subcutanată. Cu toate acestea, dat fiind numărul mic de subiecți cu vârsta ≥ 65 ani, un efect al vârstei nu poate fi exclus în totalitate.

*Insuficiență renală:* Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii belimumab. În timpul dezvoltării clinice, Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [CrCl]  $\geq 60$  și  $< 90$  ml/min), moderată (CrCl  $\geq 30$  și  $< 60$  ml/min) sau severă (CrCl  $\geq 15$  și  $< 30$  ml/min):

121 de pacienți cu insuficiență renală ușoară și 30 de pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale subcutanată; 770 de pacienți cu insuficiență renală ușoară, 261 de pacienți cu insuficiență renală moderată și 14 pacienți cu insuficiență renală severă au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale intravenoasă.

Nu a fost observată o reducere semnificativă clinic a clearance-ului ca urmare a insuficienței renale. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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

#### Greutatea corporală/Indicele de masă corporală (IMC)

Efectele greutății și ale IMC asupra expunerii la belimumab după administrare pe cale subcutanată nu au fost considerate clinic semnificative. Nu a existat un impact semnificativ asupra eficacității și siguranței în funcție de greutate. Prin urmare, nu este recomandată ajustarea dozei.

#### Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

##### *LES*

Pacienții cu LES care trec de la administrarea pe cale intravenoasă a dozei de 10 mg/kg, la interval de 4 săptămâni, la administrarea pe cale subcutanată a dozei de 200 mg, săptămânal, utilizând un interval de tranziție de 1 până la 4 săptămâni, au avut concentrații serice de belimumab înaintea administrării dozei la prima doză subcutanată apropiate de concentrația minimă la starea de echilibru în cazul eventualei administrări pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2).

Pe baza simulărilor privind parametrii FC în cadrul populației, concentrațiile medii de belimumab la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 200 mg pe cale subcutanată în fiecare săptămână au fost similare celor obținute în cazul administrării dozei de 10 mg/kg pe cale intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

##### *Glomerulonefrită lupică*

La una până la 2 săptămâni după terminarea primelor 2 doze administrate intravenos, se estimează că pacienții cu glomerulonefrită lupică care trec de la 10 mg/kg administrat intravenos la 200 mg administrat subcutanat săptămânal, au concentrații plasmatice medii de belimumab similare cu cele ale pacienților cărora li se administrează 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni, pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori expunerea maximă clinică anticipată la om) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu belimumab nefiind asociat cu efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea legată de dezvoltare sau teratogenitate.

Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ 1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni de viață la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorhidrat de arginină  
Histidină  
Monoclorhidrat de histidină  
Polisorbat 80  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se cunosc.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector preumplut poate fi păstrat(ă) la temperaturi de până la maximum 25°C timp de cel mult 12 ore. Seringa sau stiloul trebuie ferite de lumină, și în cazul în care nu se utilizează în intervalul de 12 ore, se vor arunca.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Stilou injector preumplut

1 ml soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fix (oțel inoxidabil) în stilou injector (pen) preumplut.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute).



Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Seringă preumplută

1 ml soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fix (oțel inoxidabil) și capac al acului.

Disponibil în ambalaj conținând o seringă preumplută și ambalaj conținând 4 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în stilou injector preumplut sau în seringă preumplută sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/003	1 Stilou injector (pen) preumplut
EU/1/11/700/004	4 Stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/11/700/005	12 (3x4) Stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu)
EU/1/11/700/006	1 Seringă preumplută
EU/1/11/700/007	4 Seringi preumplute

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 iulie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard (vezi pct. 5.1).

Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

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

Administrarea Benlysta poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe sau care pot pune viața în pericol și la reacții datorate perfuzării. Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic

corespunzător (vezi pct. 4.4 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

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

### Doze

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

La pacienții cu LES sau glomerulonefrită lupică activă, schema de doze recomandată este de 10 mg/kg Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic.

La pacienții cu LES, întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, Benlysta trebuie administrat în asociere cu corticosteroizi și micofenolat sau ciclofosamidă pentru inducție sau micofenolat sau azatioprină ca tratament de întreținere.

### Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

#### *LES*

În cazul în care un pacient cu LES trece de la administrarea Benlysta pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată după 1 până la 4 săptămâni de la ultima doză administrată intravenos (vezi pct. 5.2).

#### *Glomerulonefrită lupică*

Dacă un pacient cu glomerulonefrită lupică este în curs de trecere de la administrarea intravenoasă de Benlysta la administrarea subcutanată, prima doză de 200 mg trebuie administrată prin injecție subcutanată la 1 până la 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Această trecere trebuie să aibă loc în orice moment după primele 2 doze administrate intravenos (vezi pct. 5.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Datele obținute la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

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

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Copii și adolescenți*

#### *LES*

Doza recomandată pentru copii cu vârsta de 5 ani și peste este de 10 mg/kg de Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni.

Siguranța și eficacitatea Benlysta la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### *Glomerulonefrită lupică*

Siguranța și eficacitatea Benlysta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu glomerulonefrită lupică activă severă nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

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

Benlysta trebuie perfuzat pe parcursul unei perioade de 1 oră.

Benlysta nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos.

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

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat înregistrate cu atenție.

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

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

#### Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B

Datele disponibile nu susțin administrarea concomitentă de rituximab cu Benlysta la pacienții cu LES (vezi pct. 5.1). Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B.

#### Reacții datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate

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

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

În studiile clinice, aproximativ 0,9% dintre pacienții adulți au prezentat reacții severe datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate, acestea incluzând reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Reacțiile datorate perfuzării au apărut mai frecvent în timpul primelor două ședințe de perfuzare și au avut tendință de scădere o dată cu perfuzările ulterioare (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției. Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării perfuziei sau la câteva zile după administrare, și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie să fie prezentat pacientului de fiecare dată când i se administrează Benlysta (vezi pct. 4.2).

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

### Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor la adulți și copii cu lupus, incluzând infecții oportuniste, și copii mai mici pot avea un risc crescut. În studiile clinice controlate, incidența infecțiilor grave a fost similară în cadrul grupurilor de tratament cu Benlysta și placebo; cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Vaccinarea antipneumococică trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta. Tratamentul cu Benlysta nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții grave active (inclusiv infecții cronice grave). Medicii trebuie să fie precauți și să evalueze cu atenție dacă se preconizează ca beneficiile să depășească riscurile atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu antecedente de infecții recurente. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care dezvoltă simptome de infecție. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând Benlysta, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

## Depresie și risc suicidar

În studiile clinice controlate cu administrare pe cale intravenoasă și subcutanată, tulburările psihice (depresie, idee de sinucidere și comportament suicidar(ă) inclusiv suicid) au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu Benlysta (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta, medicii trebuie să evalueze riscul de depresie și suicid luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului și starea psihică curentă și să continue monitorizarea pacienților pe durata tratamentului. Medicii trebuie să recomande pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc, unde este cazul) să își contacteze furnizorul de servicii de îngrijire medicală dacă prezintă simptome noi sau agravate de tulburare psihică. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie considerată încetarea tratamentului.

## Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu administrarea de Benlysta. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele SJS și TEN și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive ale SJS și TEN, tratamentul cu Benlysta trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau TEN Benlysta, în timpul administrării tratamentului cu Benlysta nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

## Leucoencefalopatia multifocală progresivă

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

## Imunizare

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

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

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

## Afecțiuni limfoproliferative și maligne

Medicamentele imunomodulatoare, incluzând Benlysta, pot crește riscul de malignitate. Se recomandă precauție atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu Benlysta la pacienți cu

antecedente de afecțiuni maligne sau când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienți cu afecțiuni maligne în dezvoltare. Nu au fost studiați pacienți care au avut tumori maligne în ultimii 5 ani, cu excepția celor cu cancer de piele cu celule bazale sau scuamoase sau cu cancer de col uterin, care au fost complet extirpate chirurgical sau tratate în mod corespunzător.

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile. Formarea unora dintre enzimele CYP450 este, însă, suprimată de nivelurile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Nu se cunoaște dacă belimumab poate fi un modulator indirect al acestor citokine. Nu poate fi exclus riscul de reducere indirectă a activității CYP de către belimumab. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu belimumab, trebuie luată în considerare monitorizarea terapeutică în cazul pacienților tratați cu substraturi ale CYP cu indice terapeutic îngust, situație în care doza este ajustată în mod individual (de exemplu, warfarină).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Benlysta la femeile gravide sunt limitate. Pe lângă efectul farmacologic așteptat, și anume reducerea numărului de limfocite B, studiile la maimuțe nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Benlysta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

#### Alăptarea

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

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

#### Fertilitatea

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Siguranța utilizării belimumab la pacienți cu LES a fost evaluată în trei studii clinice cu administrare intravenoasă, controlate cu placebo, în faza de pre-înregistrare și un studiu cu administrare intravenoasă, regional subsecvent, controlat cu placebo, un studiu clinic cu administrare subcutanată, controlat cu placebo și două studii cu administrare intravenoasă, controlat cu placebo, de evaluare după punerea pe piață; siguranța administrării la pacienții cu glomerulonefrită lupică activă a fost evaluată într-un studiu cu administrare intravenoasă controlat cu placebo.

Datele prezentate în tabelul de mai jos reflectă expunerea la 674 de pacienți cu LES din cele trei studii clinice în faza de pre-înregistrare și 470 de pacienți din studiul subsecvent controlat cu placebo cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (în doză de 10 mg/kg pe parcursul a o oră în zilele 0, 14, 28 și, ulterior, la fiecare 28 de zile până la 52 de săptămâni) și 556 de pacienți cu LES expuși la Benlysta administrat pe cale subcutanată (200 mg, o dată pe săptămână, până la 52 de săptămâni). La câțiva pacienți cu LES, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. Datele reflectă expunerea suplimentară la 224 de pacienți cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (10 mg/kg timp de până la 104 săptămâni). De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

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

Reacții adverse au fost raportate la 84% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 87% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă ( $\geq 5\%$  dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu  $\geq 1\%$  mai mare decât placebo) a fost nasofaringită. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta și de 8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $> 5\%$  dintre pacienții cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat Benlysta asociat tratamentului standard) au fost infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar și herpes zoster. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Reacții adverse cutanate severe: Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

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

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile	

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența menționată este cea mai mare frecvență observată în cazul fiecărei formulări.



<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări <sup>1</sup>	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, infecție a tractului urinar
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită, infecție virală a căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate <sup>2</sup>
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Comportament suicidal, idei suicidare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare <sup>3</sup> , urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Angioedem
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate administrării injectabile sau în perfuzie <sup>2</sup> , febră

<sup>1</sup> A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4 „Infecții” pentru informații suplimentare.

<sup>2</sup> „Reacțiile de hipersensibilitate” se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile sistemice datorate administrării în perfuzie sau injectabile.

<sup>3</sup> Se aplică numai în cazul formulării pentru administrare subcutanată.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

Datele prezentate mai jos sunt date cumulate provenite din cele trei studii clinice cu administrare intravenoasă în faza de pre-înregistrare (doză de 10 mg/kg administrată numai intravenos) și din

studiul cu administrare subcutanată. Datele privind „Infecțiile” și „Tulburările psihice” le includ și pe cele provenite din studiul realizat după punerea pe piață.

*Reacții sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacții de hipersensibilitate:* În general, reacțiile datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate au fost observate în ziua administrării, însă reacții acute de hipersensibilitate pot, de asemenea, să apară la câteva zile după administrarea dozei. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Incidența reacțiilor datorate administrării în perfuzie și a reacțiilor de hipersensibilitate după administrarea pe cale intravenoasă, care apar în decurs de 3 zile de la administrarea unei perfuzii a fost de 12% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 10% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1,2% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului.

*Infecții:* Incidența globală a infecțiilor în studiile pre-înregistrare pentru LES, cu administrare intravenoasă și subcutanată a fost de 63% în ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvente decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită și infecție bacteriană a tractului urinar. Infecții grave au apărut la 5% dintre pacienții din ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo; infecțiile oportuniste grave reprezentând 0,4% și, respectiv, 0% dintre acestea. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Unele infecții au fost severe sau letale.

Pentru informații despre infecțiile observate la copii și adolescenți cu LES vezi secțiunea Copii și adolescenți de mai jos.

În studiul privitor la glomerulonefrita lupică, pacienților li s-a administrat un tratament standard de fond (vezi pct. 5.1), iar incidența globală a infecțiilor a fost de 82% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu 76% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut la 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile letale au apărut la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu pentru LES privind siguranța, randomizat, dublu-orb, cu durată de 52 săptămâni, realizat după punerea pe piață (BEL115467), care a evaluat mortalitatea și evenimentele adverse specifice la adulți, infecțiile grave au apărut la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg intravenos) comparativ cu 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut la 0,45% (9/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,15% (3/2001) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce incidența mortalității de orice cauză a fost de 0,50% (10/2002) comparativ cu 0,40% (8/2001) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai multe infecții letale au fost observate în primele 20 de săptămâni de tratament cu Benlysta.

*Tulburări psihice:* În studiile clinice pentru LES cu administrare intravenoasă aflate în faza de pre-înregistrare, evenimentele psihice grave au fost raportate la 1,2% (8/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg și la 0,4% (3/675) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cazuri de depresie gravă au fost raportate la 0,6% (4/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg și la 0,3% (2/675) dintre cei la care s-a administrat placebo. Au existat două cazuri de suicid la pacienții tratați cu Benlysta (inclusiv unul dintre cei la care s-a administrat Benlysta 1 mg/kg).

În cadrul unui studiu pentru LES de evaluare după punerea pe piață, au fost raportate evenimente psihice grave la 1,0% (20/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,3% (6/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Evenimente grave de depresie au fost raportate la 0,3% (7/2002) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la mai puțin de 0,1% (1/2001) dintre cei la care s-a

administrat placebo. Incidența totală a evenimentelor grave de idee de suicid sau comportament suicidar(ă) sau autovătămare fără intenție de suicid a fost de 0,7% (15/2002) la pacienții tratați cu Benlysta și de 0,2% (5/2001) în grupul cu placebo. Nu a fost raportat niciun caz de sinucidere în niciunul dintre grupuri.

Studiile pentru LES cu administrare intravenoasă de mai sus, nu au exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice.

În studiul clinic pentru LES cu administrare subcutanată, care a exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice, au fost raportate evenimente psihice grave la 0,2% (1/556) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Nu au fost raportate evenimente grave asociate cu depresia sau cazuri de suicid în niciunul dintre grupuri.

*Leucopenie:* Incidența leucopeniei raportată la pacienții cu LES ca un eveniment advers a fost de 3% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

*Tulburări gastro-intestinale:* Pacienții obezi [Indice de masă corporală (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>] cu LES tratați cu Benlysta pe cale intravenoasă au raportat frecvențe mai mari de apariție pentru greață, vărsături și diaree comparativ cu placebo, și comparativ cu pacienții cu greutate normală (IMC ≥ 18,5 până la ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Niciunul dintre aceste evenimente gastro-intestinale apărute la pacienții obezi nu a fost grav.

#### Copii și adolescenți

Profilul de reacții adverse la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța colectate pe parcursul a 52 de săptămâni dintr-un studiu clinic controlat cu placebo, în cadrul căruia s-a administrat Benlysta 10 mg/kg pe cale intravenoasă la 53 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani) cu LES (în zilele 0, 14, 28 și apoi la intervale de 28 de zile, pe fondul unor tratamente concomitente). Nu au fost observate semnale noi de siguranță la copiii și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste (n = 43). Profilul de siguranță la copii cu vârsta sub 12 ani (n = 10) sunt limitate.

#### *Infecții*

Grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani: infecțiile au fost raportate la 8/10 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta și 3/3 pacienți cărora li s-a administrat placebo, și infecții grave au fost raportate la 1/10 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta și 2/3 pacienți cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani: infecțiile au fost raportate la 22/43 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta și 25/37 pacienți cărora li s-a administrat placebo, și infecții grave au fost raportate la 3/43 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta și 3/37 pacienți cărora li s-a administrat placebo. Într-o fază de extensie deschisă, a existat o infecție letală la un pacient căruia i s-a administrat Benlysta.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze tratament de susținere, după caz.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG04

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Efecte farmacodinamice

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

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

La pacienții cu LES cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 38% și la 44% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17% și, respectiv, 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

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

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, după tratamentul cu Benlysta (10 mg/kg administrat intravenos) sau cu placebo, a existat o creștere a valorilor serice ale IgG care a fost asociată cu scăderea proteinuriei. În raport cu placebo, au fost observate creșteri mai mici ale valorilor serice ale IgG în grupul tratat cu Benlysta, așa cum era de așteptat fiind cunoscut mecanismul de acțiune al belimumabului. În săptămâna 104, creșterea procentuală mediană față de valoarea inițială a IgG a fost de 17% pentru Benlysta și de 37% pentru placebo. Reducerile autoanticorpilor, creșterile complementului și reducerile celulelor B totale circulante și ale subseturilor de celule B observate au fost în concordanță cu studiile privind LES.

În cadrul unui studiu derulat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani) cu LES răspunsul farmacodinamic a fost în concordanță cu datele obținute la adulți.

### Imunogenitate

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

În cele două studii de fază III pentru LES la adulți, 4 dintre cei 563 de pacienți (0,7%) din grupul la care s-a administrat 10 mg/kg și 27 din 559 de pacienți (4,8%) din grupul la care s-a administrat 1 mg/kg au fost testați pozitivi pentru prezența persistentă a anticorpilor anti-belimumab. Dintre subiecții persistent pozitivi din studiile de fază III pentru LES, 1/10 (10%), 2/27 (7%) și 1/4 (25%) dintre subiecții incluși în grupul tratat cu placebo, respectiv grupul tratat cu 1 mg/kg și grupul tratat cu 10 mg/kg, au avut reacții datorate perfuzării în ziua administrării dozei; aceste reacții datorate perfuzării au fost toate non-severe și ușoare până la moderate ca severitate. Câțiva pacienți cu ADA au raportat evenimente adverse grave/severe. Frecvențele de apariție ale reacțiilor datorate perfuzării apărute la subiecții persistent pozitivi au fost comparabile cu frecvențele de apariție ale acestor reacții la pacienții ADA-negativi astfel: 75/552 (14%), 78/523 (15%) și 83/559 (15%) din grupul la care s-a administrat placebo, respectiv grupul la care s-a administrat 1 mg/kg și grupul la care s-a administrat 10 mg/kg.

În studiul pentru glomerulonefrită lupică în care la 224 de pacienți s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos, nu au fost detectați anticorpi anti-belimumab.

În cadrul unui studiu derulat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani cu LES (n=53), niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat anticorpi anti-belimumab.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### LES

##### *Perfuzie intravenoasă la adulți*

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabel 1. Rata de răspuns la Săptămâna 52**

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

<sup>1\*</sup> Tuturor pacienților li s-a administrat terapie standard

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

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

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește fatigabilitatea comparativ cu placebo, măsurată conform scorului FACIT-Scala oboselii (FACIT-Fatigue), în analiza combinată. Modificarea medie a

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

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

Analiza post-hoc a identificat subgrupuri care au avut un răspuns ridicat, cum sunt acei pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și cu anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, vezi Tabelul 2 pentru rezultatele privind acest exemplu de grup cu activitate mai mare a bolii. Dintre acești pacienți, 64,5% au avut scoruri SELENA SLEDAI  $\geq 10$  la momentul includerii în studiu.

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

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



	(n = 131)	10 mg/kg (n = 134)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		12,1

<sup>1\*</sup> Dintre pacienții cu doză de prednison > 7,5 mg/zi la momentul includerii.

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 104 săptămâni, incluzând 292 pacienți (BLISS-BELIEVE) au fost studiate eficacitatea și siguranța Benlysta în asociere cu un singur ciclu de rituximab. Obiectivul principal a fost proporția subiecților cu o stare de control al bolii definită ca un scor SLEDAI-2K  $\leq 2$ , obținută fără imunosupresoare și cu corticosteroizi la o doză echivalentă de prednison de  $\leq 5$  mg/zi în Săptămâna 52. Acest lucru a fost atins în 19,4 % (n = 28/144) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab și la 16,7 % (n = 12/72) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu placebo (risc relativ estimat 1,27; 95 % ÎI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). O frecvență mai mare a evenimentelor adverse (91,7 % față de 87,5 %), evenimentelor adverse grave (22,2 % față de 13,9 %) și infecțiilor grave (9,0 % față de 2,8 %) au fost observate la pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab, comparativ cu la Benlysta în asociere cu placebo.

### Glomerulonefrită lupică

În studiul cu administrare subcutanată privind LES, descris mai sus, pacienții care au avut glomerulonefrită lupică activă severă au fost excluși; cu toate acestea, 11% dintre pacienți au avut afectare renală la momentul inițial (pe baza evaluării BILAG A sau B). A fost efectuat următorul studiu privind glomerulonefrita lupică activă.

Eficacitatea și siguranța Benlysta 10 mg/kg administrat intravenos timp de 1 oră în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat (1:1), cu durata de 104 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (BEL114054) efectuat la 448 pacienți cu glomerulonefrită lupică activă. Pacienții au avut un diagnostic clinic de LES în conformitate cu criteriile de clasificare ACR, glomerulonefrită lupică clasa III, IV, și/sau V dovedită prin biopsie și au avut boală renală activă la momentul screening-ului, necesitând tratament standard. Tratamentul standard a inclus corticosteroizi, 0 până la 3 administrări intravenoase de metilprednisolon (500-1000 mg per administrare), urmat de prednison administrat pe cale orală 0,5-1 mg/kg și zi cu o doză zilnică totală  $\leq 60$  mg/zi și redusă la  $\leq 10$  mg/zi până la săptămâna 24, cu:

- micofenolat mofetil 1-3 g/zi administrat oral sau micofenolat de sodiu 720-2160 mg/zi administrat oral pentru inducție și întreținere, sau
- ciclofosamidă 500 mg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru 6 perfuzii pentru inducție urmată de azatioprină administrată oral la o doză țintă de 2 mg/kg și zi pentru întreținere.

Acest studiu a fost realizat în Asia, America de Nord, America de Sud și Europa. Vârsta mediană a pacienților a fost de 31 de ani (interval: 18 până la 77 ani); majoritatea (88%) au fost de sex feminin.

Criteriul final principal de eficacitate a fost Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE) în săptămâna 104 definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: raportul proteinurie:creatinurie (RPCu)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) și rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 20% din valoarea înainte de acutizare.

Principalele criterii finale secundare au inclus:

- Răspuns renal complet (RRC) definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: RPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) și eRFG  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 10% față de valoarea pre acutizare.
- RRPE în săptămâna 52.
- Timpul până la un eveniment renal sau deces (eveniment renal definit ca primul eveniment de boală renală în stadiu terminal, dublarea creatinemiei, agravarea renală [definită ca proteinurie

crescută și/sau afectare a funcției renale] sau utilizarea medicației interzise pentru boala renală).

Pentru criteriile finale RRPE și RRC, tratamentul cu steroizi a trebuit redus la  $\leq 10$  mg/zi din săptămâna 24 pentru a fi considerat un respondent. Pentru aceste criterii finale, pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme, care au primit medicamente interzise sau care s-au retras din studiu mai devreme au fost considerați non-respondenți.

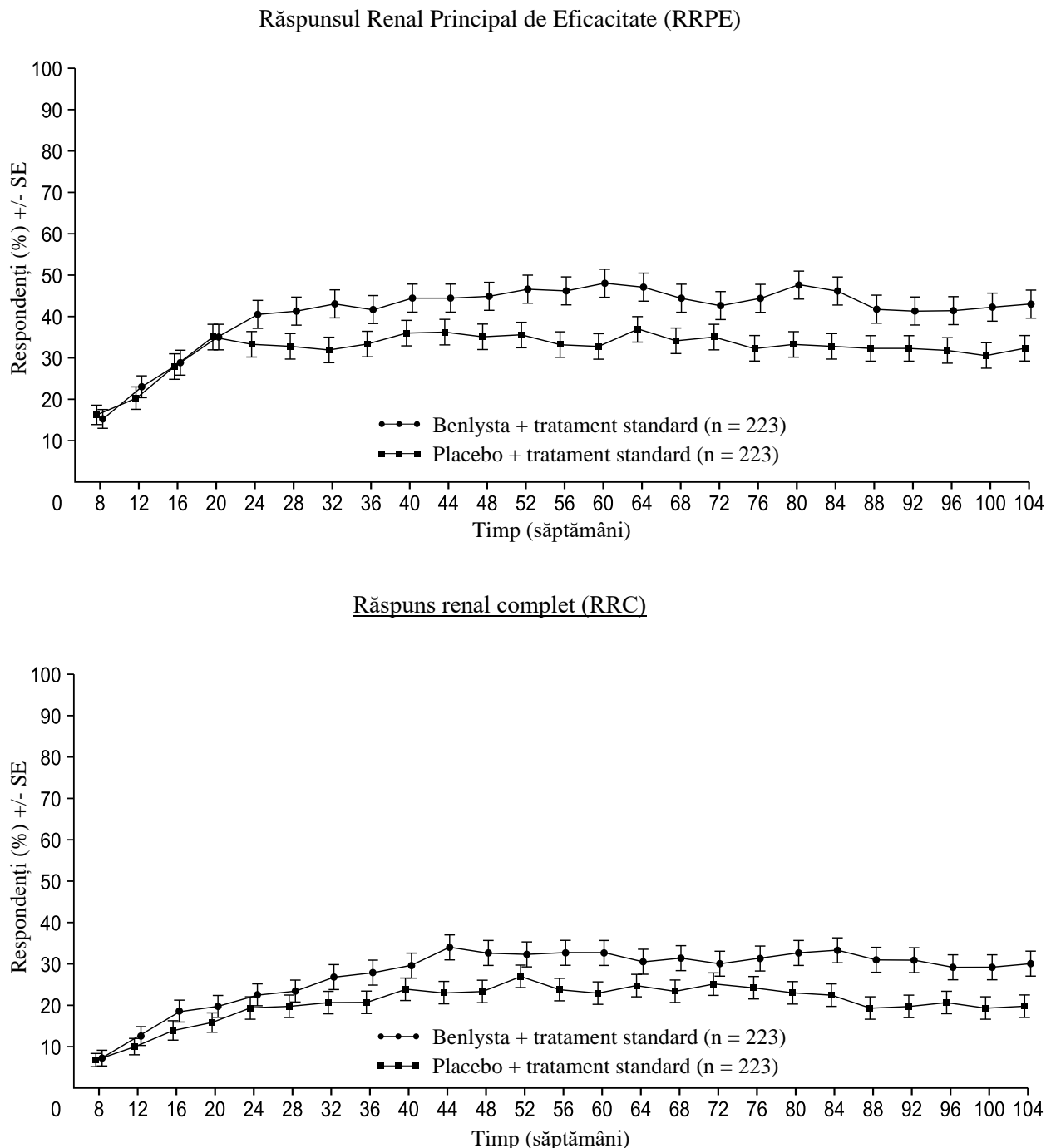
Procentul de pacienți care au obținut RRPE în săptămâna 104 a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Criteriile finale secundare majore au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă cu Benlysta comparativ cu placebo (Tabelul 3).

**Tabel 3. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică**

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (Î 95 %)	Valoarea p
<b>RRPE în Săptămâna 104<sup>1</sup></b> Respondenți	32,3%	43,0%	10,8%	IP 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componente ale RRPE					
Raport proteinurie:creatinurie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	IP 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 20% din valoarea înainte de acutizare	50,2%	57,4%	7,2%	IP 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Fără eșec la tratament <sup>3</sup>	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>RRC în săptămâna 104<sup>1</sup></b> Respondenți	19,7%	30,0%	10,3%	IP 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componente ale RRC					
Raport proteinurie:creatinurie <500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	IP 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sau nicio scădere a eRFG de > 10% din valoarea înainte de acutizare	39,9%	46,6%	6,7%	IP 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Fără eșec la tratament <sup>3</sup>	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
<b>RRPE în săptămâna 52<sup>1</sup></b> Respondenți	35,4%	46,6%	11,2%	IP 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
<b>Timpul până la un eveniment renal sau deces<sup>1</sup></b> Procentul de pacienți cu eveniment <sup>2</sup>	28,3%	15,7%	-		
Timpul până la eveniment [Indice de risc (Î 95)]			-	IR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
<sup>1</sup> RRPE în săptămâna 104 a fost analiza primară privind eficacitatea; RRC în săptămâna 104, RRPE în săptămâna 52 și timpul până la eveniment renal sau deces au fost incluse în ierarhia de testare pre-specificată. <sup>2</sup> Atunci când au fost excluse decesele din analiză (1 pentru Benlysta; 2 pentru placebo), procentul pacienților cu un eveniment renal a fost de 15,2% pentru Benlysta comparativ cu 27,4% pentru placebo (IR = 0,51; Î 95%: 0,34; 0,78). <sup>3</sup> Eșecul la tratament: Pacienți care au utilizat medicație interzisă de protocol.					

Un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRPE începând cu săptămâna 24 comparativ cu placebo, iar această diferență de tratament a fost menținută până în săptămâna 104. Începând cu săptămâna 12, un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRC comparativ cu placebo, iar diferența numerică a fost menținută până în săptămâna 104 (Figura 1).

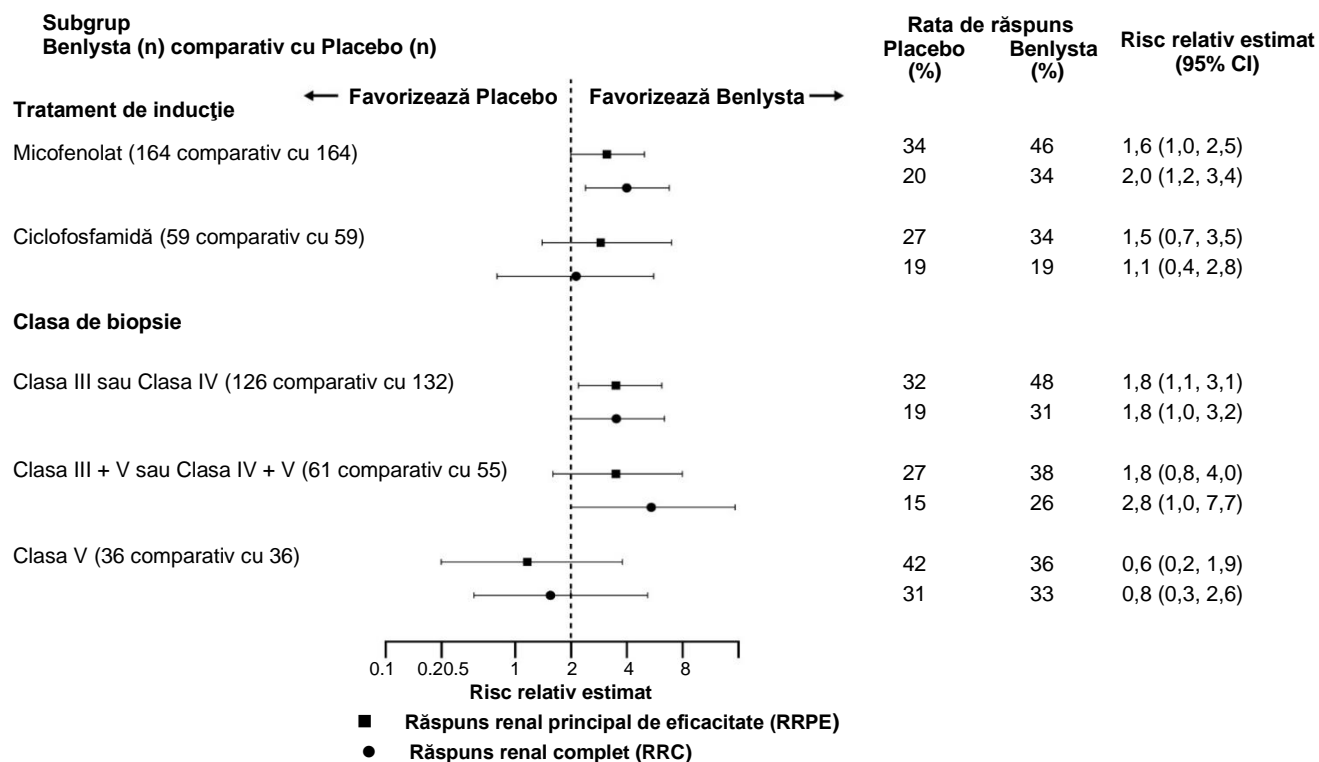
**Figura 1. Ratele de răspuns la adulți cu glomerulonefrită lupică în funcție de vizită**



În analizele descriptive ale subgrupurilor, criteriile finale cheie privind eficacitatea (RRPE și RRC) au fost examinate prin intermediul regimului de inducție (micofenolat sau ciclofosfamidă) și al clasei de

biopsie (clasa III sau IV, clasa III + V sau clasa IV + V sau clasa V) (Figura 2).

**Figura 2. Risc relativ estimat al RRPE și RRC în Săptămâna 104 de-a lungul subgrupurilor**



## Vârstă și rasă

### *Vârsta*

Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu LES cu vârsta  $\geq 65$  ani cărora li s-a administrat Benlysta intravenos sau subcutanat comparativ cu populația generală în studiile controlate cu placebo; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani (62 pacienți pentru eficacitate și 219 pentru siguranță) nu este suficient pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri.

### *Pacienți ce aparțin rasei negre*

Benlysta a fost administrat pe cale intravenoasă la pacienți cu LES ce aparțin rasei negre în cadrul unui studiu clinic de fază III/IV randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (EMBRACE). Eficacitatea a fost evaluată la 448 de pacienți. Proporția pacienților ce aparțin rasei negre care au obținut un răspuns SRI-S2K a fost mai mare în grupul tratat cu Benlysta, însă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în concordanță cu rezultatele din alte studii, la pacienții ce aparțin rasei negre cu grad înalt de activitate a bolii (valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNc pozitivi la momentul inițial,  $n = 141$ ), răspunsul SRI-S2K a fost de 45,1% pentru Benlysta 10 mg/kg, comparativ cu 24,0% pentru placebo (risc relativ estimat 3,00; ÎI 95%: 1,35, 6,68).

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Benlysta au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (PLUTO) care a inclus 93 de pacienți copii și adolescenți cu diagnostic clinic de LES conform criteriilor ACR de clasificare. Pacienții aveau LES activ, definit printr-un scor SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  și prezentau autoanticorpi pozitivi la momentul

inclusiunii, la fel ca în studiile la adulți. Pacienții urmau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), iar criteriile de includere și excludere a acestora în/din studiu au fost similare cu cele din studiile efectuate la adulți. Pacienții care aveau glomerulonefrită lupică activă severă, lupus activ sever al sistemului nervos central (SNC), imunodeficiență primară, deficiență de IgA sau infecții acute sau cronice care necesită tratament au fost excluși din studiu. Acest studiu a fost derulat în S.U.A., America de Sud, Europa și Asia. Vârsta mediană a pacienților a fost de 15 ani (interval 6-17 ani). În grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (n = 13) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 13, și grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n = 79) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 20. Majoritatea (94,6%) pacienților a fost de sex feminin. Studiul nu a fost prevăzut cu puterea necesară realizării unei comparații statistice, toate datele având caracter descriptiv.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost Indicele de răspuns LES (*SLE Responder Index*, SRI) la săptămâna 52, la fel ca în studiile cu administrare intravenoasă la adulți. Proporția pacienților copii și adolescenți care au obținut răspuns SRI a fost mai mare în grupul tratat cu Benlysta decât în cel cu placebo. Răspunsul pentru fiecare dintre componentele individuale ale criteriului a fost consecvent cu cel reprezentat de SRI (Tabelul 4).

**Tabel 4. Rata de răspuns pentru copii și adolescenți la Săptămâna 52**

<b>Răspuns<sup>1</sup></b>	<b>Placebo (n=40)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=53)</b>
Indice de răspuns LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) comparativ cu placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Componentele indicelui de răspuns LES		
Proporția pacienților cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI $\geq$ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) comparativ cu placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Proporția pacienților fără agravare conform indicelui BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) comparativ cu placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Proporția pacienților fără agravare conform PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) comparativ cu placebo		1,70 (0,66, 4,39)

<sup>1</sup>Analizele au exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo).

În rândul pacienților care au manifestat un puseu sever, durata mediană până la primul puseu sever a fost de 150 zile în grupul tratat cu Benlysta și de 113 de zile în grupul tratat cu placebo. Puseuri severe au fost observate la 17,0% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 35,0% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată în funcție de = 18,0%; rata de risc = 0,36, ÎI 95%: 0,15, 0,86). Aceste date au fost concordante cu rezultatele din studiile cu administrare intravenoasă la adulți.

Pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului LES juvenil elaborate de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), proporția pacienților copii și adolescenți care a demonstrat îmbunătățiri a fost mai mare în grupul cu Benlysta decât în grupul cu placebo (Tabelul 5).

**Tabel 5. Rata de răspuns PRINTO/ACR la Săptămâna 52**

	Proporția pacienților cu îmbunătățire de min. 50% la nivelul a 2 dintre cele 5 componente <sup>*1</sup> și cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente		Proporția pacienților cu îmbunătățire de min. 30% la nivelul a 3 dintre cele 5 componente <sup>*1</sup> și cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Răspuns, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferență observată comparativ cu placebo		25,38		25,33
Risc relativ estimat (Î 95%) comparativ cu placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

<sup>\*1</sup>Cele 5 componente PRINTO/ACR au fost modificarea procentuală la săptămâna 52-a: evaluării globale a părintelui (*Parent's Global Assessment*, Parent GA), scorului PGA, scorului SELENA-SLEDAI, proteinuriei/24 ore și a scorului domeniului funcției fizice din cadrul chestionarului PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

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

### Distribuție

Belimumab a fost distribuit în țesuturi, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V<sub>se</sub>) de 5 litri.

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

### Studiul privind glomerulonefrita lupică

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată la 224 de pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos (Zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile până la 104 săptămâni). La pacienții cu glomerulonefrită lupică, din cauza activității bolii renale, clearance-ul belimumab a fost inițial mai mare decât cel observat în studiile pentru LES; cu toate acestea, după 24 de săptămâni de tratament și pe parcursul restului studiului, clearance-ul și expunerea la belimumab au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LES cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos.

### Grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți:* Parametrii farmacocinetici se bazează pe parametrii individuali estimați în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale asupra a 53 de pacienți dintr-un studiu clinic derulat la copii și adolescenți cu LES. După administrarea pe cale intravenoasă a 10 mg/kg în zilele 0, 14, 28 și ulterior la intervale de 4 săptămâni, expunerile la belimumab pentru subiecții cu LES copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Media geometrică a  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și valorile ASC la starea de echilibru au fost de 305  $\mu\text{g/ml}$ , 42  $\mu\text{g/mL}$  și 2569  $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$  în grupa de vârstă 5-11 ani și de 317  $\mu\text{g/ml}$ , 52  $\mu\text{g/ml}$  și 3126  $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$  în grupa de vârstă 12-17 ani ( $n=43$ ).

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

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

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

### Greutatea corporală/Indicele de masă corporală (IMC)

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

### Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată



## LES

Pacienții cu LES care trec de la administrarea pe cale intravenoasă a dozei de 10 mg/kg, la interval de 4 săptămâni, la administrarea pe cale subcutanată a dozei de 200 mg, săptămânal, utilizând un interval de tranziție de 1 până la 4 săptămâni, au avut concentrații serice de belimumab înainte administrării dozei la prima doză subcutanată apropiate de concentrația minimă la starea de echilibru în cazul eventualei administrări pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2). Pe baza simulărilor privind parametrii FC în cadrul populației, concentrațiile medii de belimumab la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 200 mg pe cale subcutanată în fiecare săptămână au fost similare celor obținute în cazul administrării dozei de 10 mg/kg pe cale intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

## Glomerulonefrită lupică

La una până la 2 săptămâni după terminarea primelor 2 doze administrate intravenos, se estimează că pacienții cu glomerulonefrită lupică care trec de la 10 mg/kg administrat intravenos la 200 mg administrat subcutanat săptămânal, au concentrații plasmatice medii de belimumab similare cu cele ale pacienților cărora li se administrează 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni, pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori expunerea maximă clinică anticipată la om) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu belimumab nefiind asociat cu efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea legată de dezvoltare sau teratogenitate.

Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ 1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni de viață la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

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

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)

Citrat de sodiu (E331)

Zahăr

Polisorbat 80

## **6.2 Incompatibilități**

Benlysta nu este compatibil cu glucoză 5%.

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

## **6.3 Perioada de valabilitate**

### Flacoane nedeschise

5 ani.

### Soluția reconstituită

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

### Soluția perfuzabilă reconstituită și diluată

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

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

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

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

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

Cutie cu: 1 flacon

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

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

Cutie cu: 1 flacon

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 120 mg

#### *Reconstituirea*

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

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

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

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

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

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

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

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

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

#### *Diluarea*

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat. În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică sau egală cu 40 kg, se poate lua în considerare utilizarea unor pungi de perfuzie cu 100 ml soluție de diluare, în condițiile în care concentrația de belimumab rezultată în punga de perfuzie nu depășește 4 mg/ml.

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

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml (sau 100 ml) cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

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

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

#### Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 400 mg

##### *Reconstituirea*

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

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

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

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

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

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

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

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

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

### *Diluarea*

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

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

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

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

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

### Modul de administrare

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

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

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

### Eliminarea

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

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

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

**A. FABRICANTUL(ȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(ților) substanței biologice active

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

Sau

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului(ților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

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

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

Descriere	Data de finalizare
DAPP trebuie să furnizeze, de asemenea, un raport privind un studiu de siguranță pe termen lung, controlat, în care toți pacienții sunt urmăriți pentru o perioadă de minimum 5 ani, pe baza unui protocol agreeat cu CHMP. Registrul de siguranță va evalua incidența mortalității din orice cauze și reacțiile adverse de interes special la pacienți cu lupus eritematos sistemic. Aceste reacții adverse de interes special includ infecții severe (incluzând infecții oportuniste și LMP), tulburări psihice severe selectate și afecțiuni maligne (incluzând cancerul de piele non-melanom).	28 februarie 2026



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE – STILOU(STILOURI) INJECTOR(INJECTOARE) PREUMPLUT(E)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/003 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/11/700/004 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

benlysta stilou

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ – Ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute) – cu chenar albastru**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Ambalaj multiplu: 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute)

A nu se vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

benlysta stilou

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR INTERMEDIAR**

**CUTIE – STILOU INJECTOR PREUMPLUT – Ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute) – fără chenar albastru**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Componentă a unui ambalaj multiplu.  
A nu se vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată.  
Numai pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

benlysta stilou

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Benlysta 200 mg injectabil

belimumab

s.c.

Cale subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE – SERINGĂ(SERINGI) PREUMPLUTĂ(E)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

4 seringi preumplute

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/006 1 seringă preumplută

EU/1/11/700/007 4 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

benlysta seringă

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Numai pentru o singură utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

120 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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



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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/700/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

i.v.

**2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

400 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut belimumab

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a stiloului injector (pen-ului) preumplut

#### 1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

**Benlysta sub formă de injecție subcutanată este un medicament utilizat pentru a trata lupusul** (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

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

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

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

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta

##### Nu utilizați Benlysta

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

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

## Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Benlysta:

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți vă afectează **sistemul nervos**
- dacă sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o **erupție severă pe piele** sau **descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau rani la nivelul gurii** în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

## Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

## Reacții cutanate severe:

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

## Căutați simptome importante

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

## Copii și adolescenți

Nu administrați Benlysta sub formă de injecție subcutanată copiilor sau adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani.

## Benlysta împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficient. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

### **Sarcina și alăptarea**

#### **Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă**

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

### **Sarcină**

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

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Alăptare**

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

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta**

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se utilizează Benlysta**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Benlysta trebuie injectat sub pielea dumneavoastră în aceeași zi a fiecărei săptămâni.

#### **Cât să utilizați**

##### **Adulți (vârsta de 18 ani și peste)**

*Lupus eritematos sistemic (LES)*

**Doza recomandată este de 200 mg** (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

*Glomerulonefrită lupică*

**Doza recomandată poate varia.** Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită pentru dumneavoastră, care este fie:

- doză de 200 mg (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

sau

- doză de 400 mg (conținutul complet a două stilouri injectoare într-o zi) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. După aceasta, doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

### **Dacă doriți să schimbați ziua în care vă administrați doza**

Administrați o doză în noua zi (chiar dacă a trecut mai puțin de o săptămână de la ultima dumneavoastră doză). Continuați cu noua schemă de administrare săptămânală începând din acea zi.

### **Injectarea Benlysta**

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să injectați Benlysta. Prima dumneavoastră injecție cu Benlysta stilou injector (pen) preumplut va fi supravegheată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. După ce ați fost instruit cu privire la modul de utilizare a stiloului injector, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot decide că dumneavoastră vă puteți administra singur injecția sau că persoana care vă îngrijește poate face acest lucru. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune, de asemenea, ce semne și simptome să căutați atunci când utilizați Benlysta, deoarece pot apărea reacții adverse alergice grave (vezi „Reacții alergice” la pct. 4).

Injectați Benlysta sub piele în zona stomacului (abdomen) sau în partea superioară a piciorului (coapsă).

Benlysta pentru administrare subcutanată nu trebuie injectat într-o venă (*intravenos*).

Instrucțiuni privind utilizarea stiloului injector (pen) preumplut sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

### **Dacă utilizați mai mult Benlysta decât trebuie**

Dacă se întâmplă acest lucru, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, care vă vor supraveghea pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vor trata aceste simptome dacă va fi necesar. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul sau acest prospect.

### **Dacă uitați să utilizați Benlysta**

Injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați cu schema obișnuită de administrare ca de obicei sau începeți o nouă schemă de administrare săptămânală începând din ziua în care ați injectat doza omisă.

Dacă nu observați că ați omis o doză până când a venit deja momentul pentru administrarea dozei următoare, în acest caz injectați numai doza următoare așa cum era planificată.

### **Întreruperea tratamentului cu Benlysta**

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți utilizarea Benlysta.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Opriti utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală** dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulcerări ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei

(sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

### **Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului**

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea injectabilă sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întâziate și să apară la câteva zile după aceea.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării injectabile, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:**

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

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei injecții.

Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

**Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:**

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### **Infecții**

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:**

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### **Depresie și risc de sinucidere**

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

### **Risc crescut de infecție la nivelul creierului**

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (LMP).

**Simptomele de LMP includ:**

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers



- pierdere a vederii.
- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

#### **Alte reacții adverse posibile:**

##### **Reacții adverse foarte frecvente**

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

##### **Reacții adverse frecvente**

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu: erupții trecătoare pe piele, înroșire, mâncărime sau umflare a pielii la locul în care ați injectat Benlysta
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Benlysta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

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

Fiecare stilou injector preumplut poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) timp de cel mult 12 ore – atât timp cât medicamentul este ferit de lumină. După scoaterea de la frigider, stiloul injector **se va utiliza în interval de 12 ore sau, în caz contrar, se va arunca.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Benlysta**

Substanța activă este belimumab.

Fiecare 1 ml în stilou injector (pen) preumplut conține belimumab 200 mg.

Celelalte componente sunt clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi „Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

### **Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului**

Benlysta se prezintă sub forma a 1 ml soluție incoloră până la galben pal într-un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute în fiecare cutie și ambalaje multiple conținând 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
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

**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****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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Acest prospect a fost revizuit în**

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

---

## Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a stiloului injector (pen-ului) preumplut

### O dată pe săptămână

Urmați aceste instrucțiuni despre cum să utilizați corect stiloul injector preumplut. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corespunzătoare a stiloului injector preumplut. De asemenea, trebuie să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a stiloului injector preumplut.

Benlysta se utilizează **numai pentru administrare sub piele** (*subcutanată*).

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

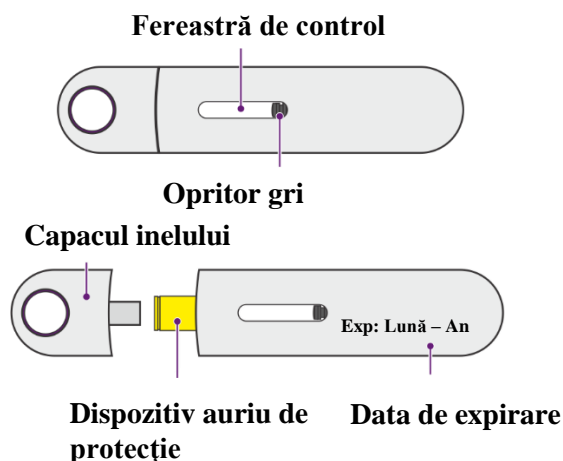
### Păstrare

- A se păstra la frigider până la 30 minute înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A **nu** se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A **nu** se congela.
- A **nu** se utiliza dacă este lăsat la temperatura camerei mai mult de 12 ore.

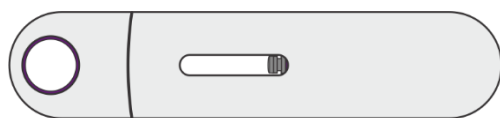
### Atenționări

- Stiloul injector preumplut trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.
- **Nu** împrumutați stiloul dumneavoastră injector preumplut Benlysta altei persoane.
- **Nu** agitați.
- **Nu** utilizați stiloul injector dacă v-a căzut pe o suprafață tare.
- **Nu** scoateți capacul inelului până imediat înainte de injectare.

### Părțile componente ale Benlysta stilou injector preumplut



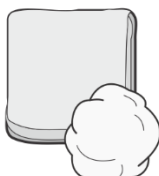
## Materiale necesare pentru efectuarea injectării



**Benlysta stilou injector preumplut**



**Tampon îmbibat în alcool**  
(*nu este inclus*)



**Tampon din tifon sau din bumbac**  
(*nu este inclus*)

### 1. Pregătiți și verificați materialele necesare

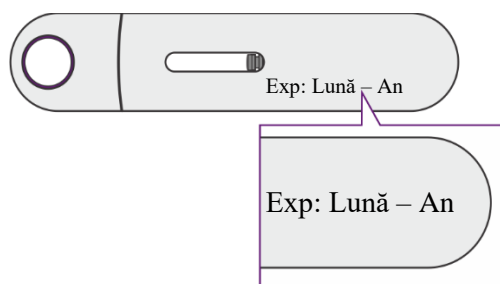
#### Pregătiți materialele

- Scoateți din frigider o tăviță sigilată care conține un stilou injector preumplut.
- Găsiți o suprafață confortabilă, bine iluminată și curată pe care să puneți la îndemână următoarele materiale:
  - Benlysta stilou injector preumplut
  - tamponul îmbibat în alcool (*nu este inclus în ambalaj*)
  - tampon din tifon sau din bumbac (*nu este inclus în ambalaj*)
  - recipient cu capac care se închide ermetic pentru aruncarea stiloului injector (*nu este inclus în ambalaj*).
- **Nu** faceți injectia dacă nu aveți toate materialele enumerate.

#### Verificați data de expirare

- Desprindeți învelișul tăviței și scoateți stiloul injector preumplut.
- Verificați data de expirare de pe stiloul injector preumplut. (*Figura 1*)

**Figura 1**



**Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut.

## **2. Pregătiți și examinați stiloul injector preumplut**

### **Permiteți-i să ajungă la temperatura camerei**

- Lăsați stiloul injector la temperatura camerei timp de 30 de minute. (*Figura 2*) Injectarea Benlysta rece poate dura mai mult și poate fi supărătoare.

**Figura 2**



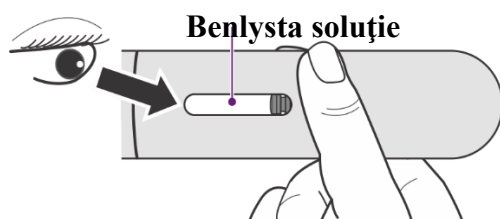
- **Nu** încălziți stiloul injector în nici un alt mod. De exemplu, nu îl încălziți în cuptor cu microunde, apă fierbinte sau lumina directă a soarelui.
- **Nu** îndepărtați capacul inelului pe parcursul acestui pas.

### **Examinați soluția Benlysta**

- Priviți prin fereastra de control pentru a verifica dacă soluția Benlysta este incoloră până la galben pal. (*Figura 3*)

Este normal să vedeți una sau mai multe bule de aer în soluție.

**Figura 3**



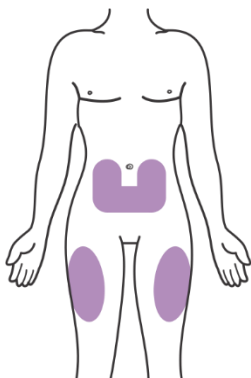
- **Nu** utilizați dacă soluția pare tulbure, are modificări de culoare sau conține particule.

### 3. Alegeți și curățați locul de injectare

#### Alegeți locul de injectare

- Alegeți un loc de injectare (abdomen sau coapsă) așa cum este ilustrat în *Figura 4*.

*Figura 4*

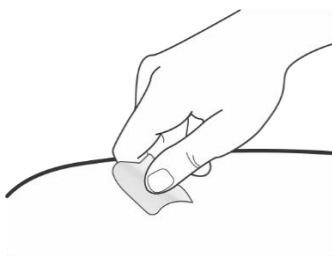


- Dacă aveți nevoie de 2 injecții pentru a finaliza doza, lăsați cel puțin 5 cm (2 inchi) între locul fiecărei injecții dacă utilizați aceeași regiune.
- **Nu** injectați exact în același loc de fiecare dată. Acest lucru este pentru a evita ca pielea să devină întărită.
- **Nu** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau îngroșată.
- **Nu** injectați în zona de 5 cm (2 inci) din jurul buricului.

#### Curățați locul de injectare

- Spălați-vă mâinile.
- Curățați locul de injectare prin ștergere cu un tampon umezit cu alcool (*Figura 5*). Lăsați ca pielea să se usuce la aer.

*Figura 5*



**Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.**

### 4. Pregătirea pentru injectare

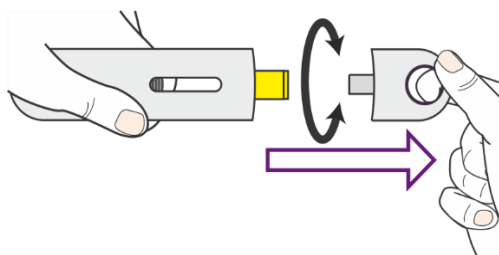
#### Îndepărtați capacul inelului.

- **Nu** îndepărtați capacul inelului până imediat înainte de injectare.



- Îndepărtați capacul inelului prin tragere sau răsucire. Capacul inelului poate fi răsucit în sensul acelor de ceasornic sau în sens invers acelor de ceasornic. (Figura 6)

**Figura 6**

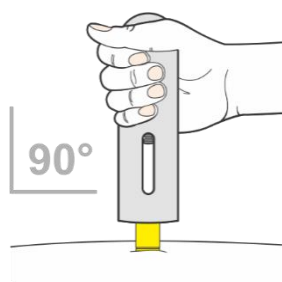


- Nu puneți capacul inelului la loc pe stiloul injector.

### **Poziționarea stiloului injector**

- Țineți stiloul injector într-un mod confortabil astfel încât să puteți vedea fereastra de control. Acest lucru este important pentru a confirma administrarea completă a dozei. (Figura 7)

**Figura 7**



- Dacă este necesar, imobilizați locul de injectare prin tragerea sau întinderea pielii.
- Poziționați stiloul injector direct pe locul de injectare (la un unghi de 90°). Asigurați-vă că dispozitivul auriu de protecție este orizontal pe piele.

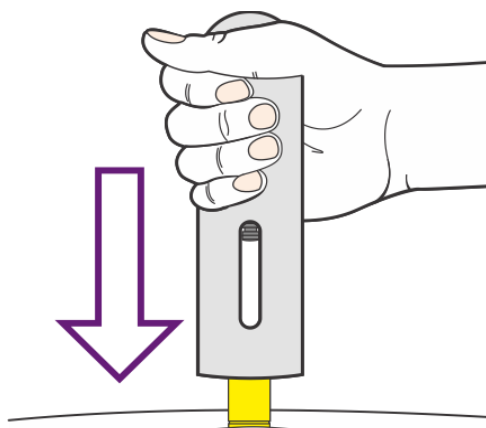
## **5. Injectați Benlysta**

### **Începeți injectarea**

- Apăsați cu fermitate și complet stiloul injector pe locul de injectare și mențineți-l în poziție. (Figura 8)

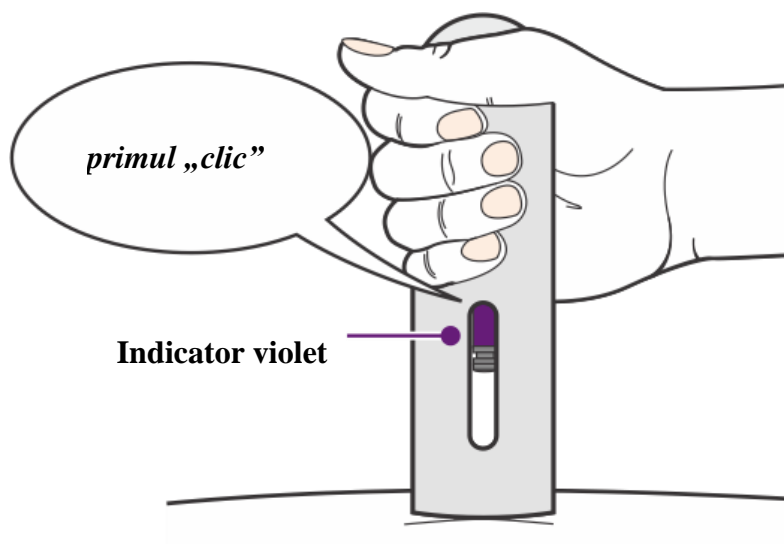
Acest lucru va permite introducerea acului în piele și începerea injectării.

**Figura 8**



Puteți auzi un prim „clic” la începutul injectării. Veți vedea prin fereastra de control că indicatorul violet începe să se deplaseze. (Figura 9)

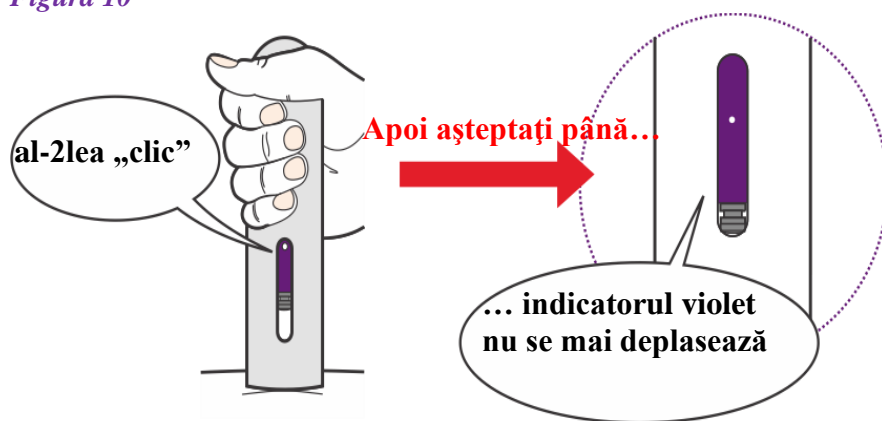
**Figura 9**



### **Finalizați injectarea**

Continuați să mențineți stiloul injector poziționat în jos până când indicatorul violet nu se mai mișcă. Puteți auzi un al doilea „clic” cu câteva secunde înainte ca indicatorul violet să nu se mai deplaseze. (Figura 10)

*Figura 10*



Injectarea poate dura până la 15 secunde pentru a fi finalizată.

- Când injectarea este finalizată, scoateți stiloul injector din locul de injectare.

## 6. Aruncați și examinați

### Aruncați stiloul injector utilizat

- Nu puneți capacul inelului la loc pe stiloul injector.
- Aruncați stiloul injector utilizat și capacul inelului într-un recipient cu capac care se închide ermetic.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru instrucțiuni privind eliminarea adecvată a stiloului injector utilizat sau a recipientului pentru stilouri injectoare utilizate.
- **Nu** reciclați sau aruncați stiloul injector utilizat sau recipientul pentru stilouri injectoare utilizate în deșeurile menajere.

### Examinați locul de injectare

Este posibil să fie o cantitate mică de sânge la locul de injectare.

- Dacă este necesar, țineți apăsat pe locul de injectare un tampon din vată sau tifon.
- **Nu** frecați locul de injectare.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută belimumab

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații  
Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a seringii preumplute

#### 1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

**Benlysta sub formă de injecție subcutanată este un medicament utilizat pentru a trata lupusul** (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

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

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

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

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta

##### Nu utilizați Benlysta

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

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

### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Benlysta:

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți vă afectează **sistemul nervos**
- dacă sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o erupție severă pe piele sau descumarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

### **Depresie și risc de sinucidere**

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

### **Reacții cutanate severe:**

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriti utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

### **Căutați simptome importante**

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați Benlysta sub formă de injecție subcutanată copiilor sau adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani.

### **Benlysta împreună cu alte medicamente**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficient. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

## **Sarcina și alăptarea**

### **Contracepția la femei aflate la vârstă fertilă**

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

## **Sarcină**

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

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

## **Alăptare**

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

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta**

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se utilizează Benlysta**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Benlysta trebuie injectat sub pielea dumneavoastră în aceeași zi a fiecărei săptămâni.

## **Cât să utilizați**

### **Adulți (vârsta de 18 ani și peste)**

*Lupus eritematos sistemic (LES)*

**Doza recomandată este de 200 mg** (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

*Glomerulonefrită lupică*

**Doza recomandată poate varia.** Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită pentru dumneavoastră, care este fie:

- doză de 200 mg (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

sau

- doză de 400 mg (conținutul complet a două seringi într-o zi) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. După aceasta, doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

#### **Dacă doriți să schimbați ziua în care vă administrați doza**

Administrați o doză în noua zi (chiar dacă a trecut mai puțin de o săptămână de la ultima dumneavoastră doză). Continuați cu noua schemă de administrare săptămânală începând din acea zi.

#### **Injectarea Benlysta**

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să injectați Benlysta. Prima dumneavoastră injecție cu Benlysta seringă preumplută va fi supravegheată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. După ce ați fost instruit cu privire la modul de utilizare a seringii, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot decide că dumneavoastră vă puteți administra singur injecția sau că persoana care vă îngrijește poate face acest lucru. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune, de asemenea, ce semne și simptome să căutați atunci când utilizați Benlysta, deoarece pot apărea reacții adverse alergice grave (vezi „Reacții alergice” la pct. 4).

Injectați Benlysta sub piele în zona stomacului (abdomen) sau în partea superioară a piciorului (coapsă).

Benlysta pentru administrare subcutanată nu trebuie injectat într-o venă (*intravenos*).

Instrucțiuni privind utilizarea seringii preumplute sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult Benlysta decât trebuie**

Dacă se întâmplă acest lucru, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, care vă vor supraveghea pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vor trata aceste simptome dacă va fi necesar. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul sau acest prospect.

#### **Dacă uitați să utilizați Benlysta**

Injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați cu schema obișnuită de administrare ca de obicei sau începeți o nouă schemă de administrare săptămânală începând din ziua în care ați injectat doza omisă.

Dacă nu observați că ați omis o doză până când a venit deja momentul pentru administrarea dozei următoare, în acest caz injectați numai doza următoare așa cum era planificată.

#### **Întreruperea tratamentului cu Benlysta**

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți utilizarea Benlysta.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală** dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșii plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor.

Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

### **Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului**

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea injectabilă sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întâziate și să apară la câteva zile după aceea.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării injectabile, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:**

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

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei injecții.

Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

**Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:**

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### **Infecții**

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:**

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### **Depresie și risc de sinucidere**

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

### **Risc crescut de infecție la nivelul creierului**

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (LMP).

**Simptomele de LMP includ:**

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers



- pierdere a vederii.
- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

#### **Alte reacții adverse posibile:**

##### **Reacții adverse foarte frecvente**

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

##### **Reacții adverse frecvente**

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu: erupții trecătoare pe piele, înroșire, mâncărime sau umflare a pielii la locul în care ați injectat Benlysta
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

##### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Benlysta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

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

Fiecare seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) timp de cel mult 12 ore – atât timp cât medicamentul este ferit de lumină. După scoaterea de la frigider, seringă preumplută **se va utiliza în interval de 12 ore sau, în caz contrar, se va arunca.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Benlysta**

Substanța activă este belimumab.

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

Celelalte componente sunt clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi „Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

### **Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului**

Benlysta se prezintă sub forma a 1 ml soluție incoloră până la galben pal într-o seringă preumplută, cu capac pentru ac, pentru o singură utilizare.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 seringi preumplute în fiecare cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
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**

#### **Nederland**

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

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

---

## Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a seringii preumplute

### O dată pe săptămână

Urmați aceste instrucțiuni despre cum să utilizați corect seringă preumplută. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corespunzătoare a seringii preumplute. De asemenea, trebuie să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a seringii preumplute.

Benlysta se utilizează **numai pentru administrare sub piele** (*subcutanată*).

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

### Păstrare

- A se păstra la frigider până la 30 minute înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A **nu** se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A **nu** se congela.
- A **nu** se utiliza dacă este lăsat la temperatura camerei mai mult de 12 ore.

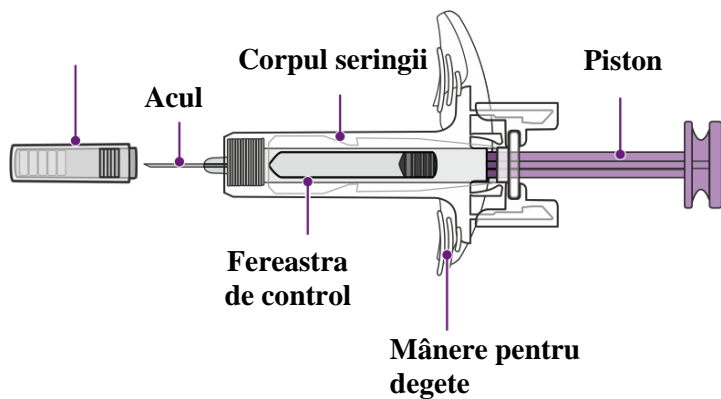
### Atenționări

- Seringă preumplută trebuie utilizată o singură dată și apoi aruncată.
- **Nu** împrumutați seringă dumneavoastră preumplută Benlysta altei persoane.
- **Nu** agitați.
- **Nu** utilizați seringă dacă v-a căzut pe o suprafață tare.
- **Nu** scoateți capacul acului până imediat înainte de injectare.

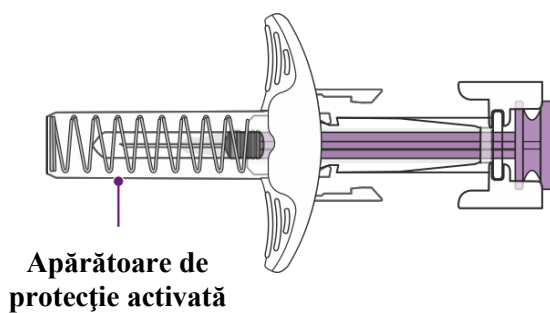
## Părțile componente ale Benlysta seringă preumplută

### *Înainte de utilizare*

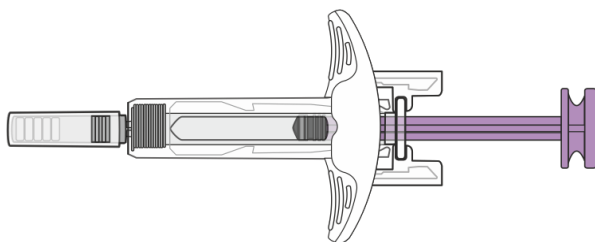
#### Capacul acului



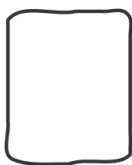
### *După utilizare — acul este acoperit de apărătoarea de protecție*



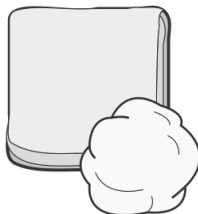
## Materiale necesare pentru efectuarea injectării



**Benlysta seringă preumplută**



**Tampon îmbibat în alcool**  
(nu este inclus)



**Tampon din tifon sau din bumbac**  
(nu este inclus)

## 1. Pregătiți și verificați materialele necesare

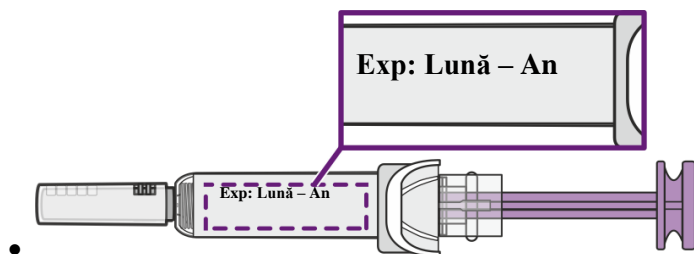
## Pregătiți materialele

- Scoateți din frigider o tăviță sigilată care conține o seringă preumplută.
- Găsiți o suprafață confortabilă, bine iluminată și curată pe care să puneți la îndemână următoarele materiale:
  - Benlysta seringă preumplută
  - tamponul îmbibat în alcool (*nu este inclus în ambalaj*)
  - tampon din tifon sau din bumbac (*nu este inclus în ambalaj*)
  - recipient cu capac care se închide ermetic pentru aruncarea seringii (*nu este inclus în ambalaj*).
- **Nu** faceți injectia dacă nu aveți toate materialele enumerate.

## Verificați data de expirare

- Desprindeți învelișul tăviței și scoateți seringă preumplută apucând de mijlocul corpului.
- Verificați data de expirare de pe seringă preumplută. (*Figura 1*)

*Figura 1*



- **Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut.

## 2. Pregătiți și examinați seringă preumplută

### Permiteți-i să ajungă la temperatura camerei

- Lăsați seringă la temperatura camerei timp de 30 de minute. (*Figura 2*) Injectarea Benlysta rece poate dura mai mult și poate fi supărătoare.

**Figura 2**



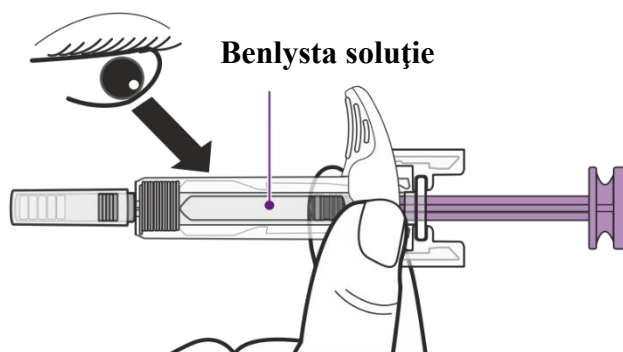
- **Nu** încălziți seringă în nici un alt mod. De exemplu, nu o încălziți în cuptor cu microunde, apă fierbinte sau lumina directă a soarelui.
- **Nu** îndepărtați capacul acului pe parcursul acestui pas.

### **Examinați soluția Benlysta**

- Priviți prin fereastra de control pentru a verifica dacă soluția Benlysta este incoloră până la galben pal. (*Figura 3*)

Este normal să vedeți una sau mai multe bule de aer în soluție.

**Figura 3**



- **Nu** utilizați dacă soluția pare tulbure, are modificări de culoare sau conține particule.

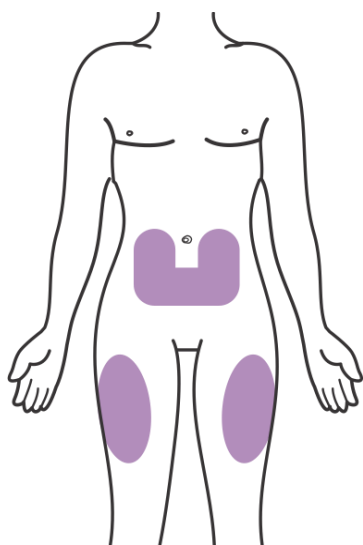
### **3. Alegeți și curățați locul de injectare**

#### **Alegeți locul de injectare**

- Alegeți un loc de injectare (abdomen sau coapsă) așa cum este ilustrat în *Figura 4*.



**Figura 4**

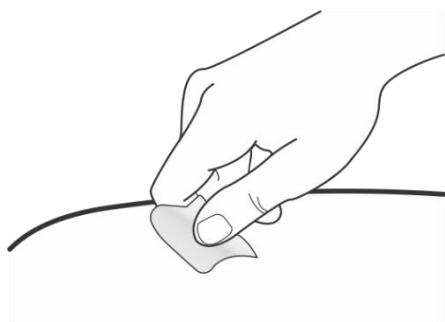


- Dacă aveți nevoie de 2 injecții pentru a finaliza doza, lăsați cel puțin 5 cm (2 inchi) între locul fiecărei injecții dacă utilizați aceeași regiune.
- **Nu** injectați exact în același loc de fiecare dată. Acest lucru este pentru a evita ca pielea să devină întărită.
- **Nu** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau îngroșată.
- **Nu** injectați în zona de 5 cm (2 inci) din jurul buricului.

#### **Curățați locul de injectare**

- Spălați-vă mâinile.
- Curățați locul de injectare prin ștergere cu un tampon umezit cu alcool (*Figura 5*). Lăsați ca pielea să se usuce la aer.

**Figura 5**

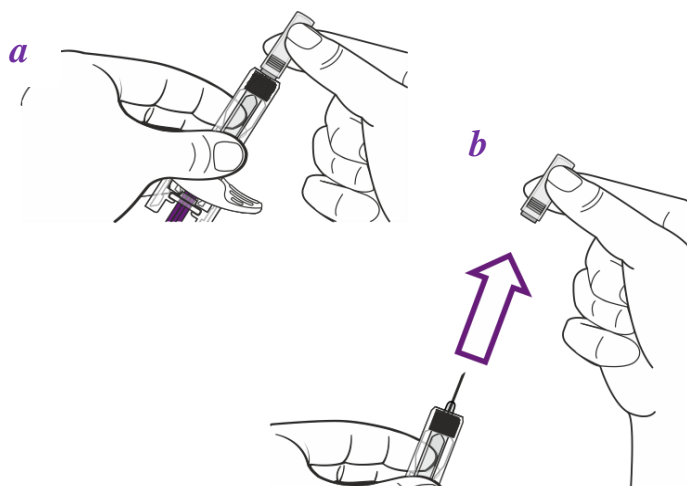


- **Nu** atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

#### **4. Pregătirea pentru injectare**

- **Nu** îndepărtați capacul acului până imediat înainte de injectare.
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul orientat în sens opus dumneavoastră. (*Figura 6a*)
- Îndepărtați capacul acului trăgându-l drept. (*Figura 6b*)

**Figura 6**



Puteți vedea o picătură de lichid la vârful acului. Acest lucru este normal.

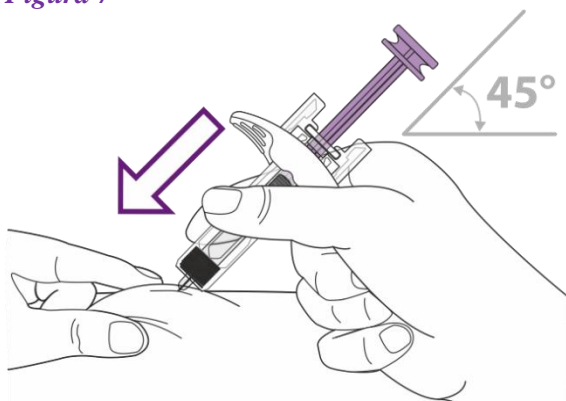
- **Nu** lăsați acul să atingă nicio suprafață
- **Nu** scoateți din seringă nicio bulă de aer.
- **Nu** puneți capacul acului la loc pe seringă.

## 5. Injectați Benlysta

### Atașați acul

- Țineți seringă într-o mână.
- Utilizați mâna liberă pentru a prinde ușor pielea din jurul locului de injectare. (*Figura 7*)
- Introduceți complet acul la un unghi de (45°) în zona de piele prinsă cu mâna, folosind o mișcare asemănătoare unei săgeți.

**Figura 7**

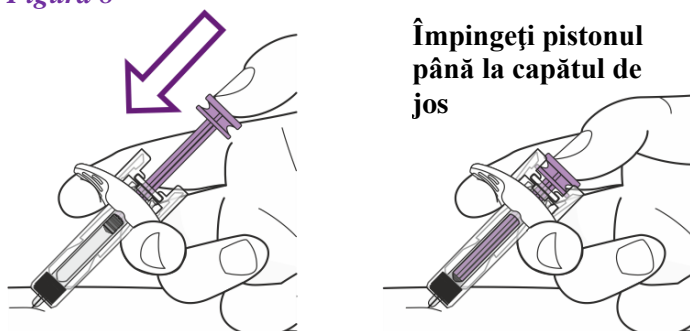


- După ce acul este complet introdus, eliberați pielea prinsă cu mâna.

### Finalizați injectarea

- Împingeți pistonul până la capătul de jos până când este injectată toată soluția. (*Figura 8*)

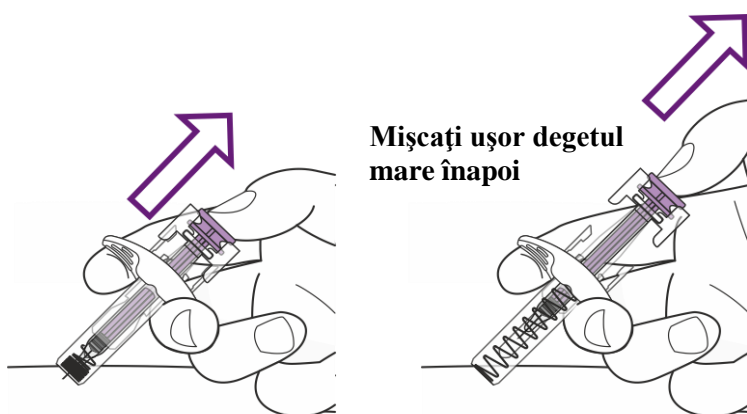
**Figura 8**



Țineți în continuare seringă mișcând ușor degetul mare înapoi pentru a permite pistonului să se ridice (Figura 9).

Acul se va retrage automat în apărătoarea de protecție a acului.

**Figura 9**



## **6. Aruncați și examinați**

### **Aruncați seringă utilizată**

- Aruncați seringă utilizată și capacul acului într-un recipient cu capac care se închide ermetic.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru instrucțiuni privind eliminarea adecvată a seringii utilizate sau a recipientului pentru seringi utilizate.
- **Nu** reciclați sau aruncați seringă utilizată sau recipientul pentru seringi utilizate în deșeul menajer.

### **Examinați locul de injectare**

Este posibil să fie o cantitate mică de sânge la locul de injectare.

- Dacă este necesar, țineți apăsat pe locul de injectare un tampon din vată sau tifon.
- **Nu** frecați locul de injectare.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă belimumab**

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

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

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

#### **Ce găsiți în acest prospect**

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

#### **1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează**

**Benlysta sub formă de perfuzie este un medicament utilizat pentru a trata lupusul** (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți și copii (cu vârsta de 5 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

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

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

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

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

##### **Nu utilizați Benlysta**

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

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

## Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze Benlysta

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți **vă afectează sistemul nervos**
- dacă sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o **erupție severă pe piele** sau **descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii** în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

## Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere, tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

## Reacții cutanate severe:

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

## Căutați simptome importante

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al

medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu este destinat utilizării la:

- copii cu vârsta sub 5 ani cu LES
- copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani) cu glomerulonefrită lupică activă.

### **Benlysta împreună cu alte medicamente**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficace. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

### **Sarcina și alăptarea**

#### **Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă**

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

### **Sarcină**

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

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Alăptare**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta**

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se utilizează Benlysta**

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

### **Adulți și copii (vârsta de 5 ani și peste)**

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

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

### **Medicamente administrate înaintea unei perfuzii**

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

### **Întreruperea tratamentului cu Benlysta**

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală** dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșii plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

### **Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului**

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea în perfuzie sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întârziate și să apară la câteva zile după aceea.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării în perfuzie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:**

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

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei perfuzii. Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

**Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:**

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### **Infecții**

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii, și copii mai mici pot prezenta un risc crescut. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

**Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:**

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

**Depresie și risc de sinucidere**

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

**Risc crescut de infecție la nivelul creierului**

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)*.

**Simptomele de LMP includ:**

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers
- pierdere a vederii.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

**Alte reacții adverse posibile:****Reacții adverse foarte frecvente**

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

**Reacții adverse frecvente**

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

**Raportarea reacțiilor adverse**



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

## **5. Cum se păstrează Benlysta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

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

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Benlysta**

- Substanța activă este belimumab.  
Fiecare flacon de capacitate 5 ml conține belimumab 120 mg.  
Fiecare flacon de capacitate 20 ml conține belimumab 400 mg.  
După reconstituire, soluția conține belimumab 80 mg per ml.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr și polisorbitat 80. Vezi „Informații importante cu privire la unele componente ale Benlysta” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

### **Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului**

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

În fiecare cutie există 1 flacon.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

Italia

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

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

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

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

***Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare – reconstituire, diluare și administrare***

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria medicamentului administrat trebuie în mod clar înregistrate.

**1) Cum să reconstituiți Benlysta**

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

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

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

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

**Flacon a 120 mg**

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

**Flacon a 400 mg**

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

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

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

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

**2) Înainte de diluarea Benlysta**

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

**Flacon a 120 mg**

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

### **Flacon a 400 mg**

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

### **3) Cum să diluați soluția perfuzabilă**

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat. În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică sau egală cu 40 kg, se poate lua în considerare utilizarea unor pungi de perfuzie cu 100 ml soluție de diluare, în condițiile în care concentrația de belimumab rezultată în punga de perfuzie nu depășește 4 mg/ml.

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

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml (sau 100 ml) cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

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

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

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

### **4) Cum să administrați soluția diluată**

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

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

---

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR**

**AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru belimumab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile, PRAC consideră că o relație cauzală între belimumab și reacțiile adverse cutanate grave este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin belimumab ar trebui să fie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandărilor PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării.

### **Motive pentru modificarea termenilor autorizației de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru belimumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține belimumab rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea termenilor autorizației de punere pe piață.