

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του 1 mL περιέχει 200 mg μελιμουμάμπης.

Προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 mL περιέχει 200 mg μελιμουμάμπης.

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (ένεση)

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση)

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Benlysta ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου σε συνδυασμό με βασικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

ΣΕΛ

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg άπαξ εβδομαδιαίως, χορηγούμενη υποδορίως. Η δόση δεν βασίζεται στο βάρος (βλέπε παράγραφο 5.2). Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται συνεχώς. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Benlysta θα πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει βελτίωση στον έλεγχο της νόσου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Νεφρίτιδα του λύκου

Σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Benlysta για ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι μία δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg) μία φορά την εβδομάδα για 4 δόσεις και εν συνεχεία 200 mg μία φορά την εβδομάδα. Σε ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία με Benlysta για ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 200 mg μία φορά την εβδομάδα. Το Benlysta θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και μυκοφαινόλη ή κυκλοφωσφamide για θεραπείες αεφόδου, ή μυκοφαινόλη ή αζαθειοπρίνη για θεραπεία συντήρησης. Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται συνεχώς.

Παραλειφθείσες δόσεις

Εάν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με την επόμενη δόση στη συνήθη ημέρα χορήγησής της ή να ξεκινήσουν ένα νέο εβδομαδιαίο σχήμα από την ημέρα που χορηγήθηκε η παραληφθείσα δόση.

Αλλαγή της ημέρας της εβδομαδιαίας δόσης

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

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

ΣΕΛ

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

Νεφρίτιδα του λύκου

Εάν κάποιος ασθενής με νεφρίτιδα του λύκου μεταβεί από ενδοφλέβια χορήγηση Benlysta σε υποδόρια χορήγηση, η πρώτη δόση των 200 mg της υποδόριας ένεσης θα πρέπει να χορηγηθεί 1 έως 2 εβδομάδες μετά την τελευταία ενδοφλέβια δόση. Αυτή η μετάβαση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε στιγμή αφότου ο ασθενής ολοκληρώσει τις πρώτες 2 ενδοφλέβιες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 65 ετών είναι περιορισμένα (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Benlysta πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για υποδόρια ένεση. Οι συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι η κοιλιακή χώρα ή ο μηρός. Όταν η ένεση γίνεται στην ίδια περιοχή, θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να χρησιμοποιούν διαφορετική θέση ένεσης για κάθε ένεση. Οι ενέσεις δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να γίνονται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, με εκχυμώσεις, ερυθρό ή σκληρό. Όταν χορηγείται δόση 400 mg στην ίδια περιοχή, οι 2 μεμονωμένες ενέσεις των 200 mg συνιστάται να χορηγούνται με απόσταση τουλάχιστον 5 cm μεταξύ τους.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιγνηλασιμότητα

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

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

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

Ταυτόχρονη χρήση με στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη συγχορήγηση ριτουξιμάμπης με Benlysta σε ασθενείς με ΣΕΛ (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν το Benlysta συγχορηγηθεί με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων, απαιτείται προσοχή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση του Benlysta μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που μπορεί να είναι σοβαρές και θανατηφόρες. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Benlysta και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι μεγαλύτερος κατά τις δύο πρώτες δόσεις, ωστόσο, ο κίνδυνος θα πρέπει

να λαμβάνεται υπ' όψη σε κάθε χορηγούμενη δόση. Ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών αλλεργιών σε φάρμακα ή σοβαρής υπερευαισθησίας, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

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

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

Λοιμώξεις

Ο μηχανισμός δράσης της μελιμουμάμπης θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες του Benlysta και του εικονικού φαρμάκου, ωστόσο οι θανατηφόρες λοιμώξεις (π.χ., πνευμονία και σηψαιμία) εμφανίστηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Benlysta. Το Benlysta δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών χρόνιων λοιμώξεων). Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή και να αξιολογούν προσεκτικά αν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι γιατροί θα πρέπει να συνιστούν στους ασθενείς να επικοινωνήσουν με τον πάροχο φροντίδας της υγείας τους εάν εμφανίσουν συμπτώματα λοίμωξης. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Benlysta, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Ο κίνδυνος από τη χρήση του Benlysta σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση, δεν είναι γνωστός.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

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

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

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

συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλεισθεί η PML. Εάν επιβεβαιωθεί η PML, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, πρέπει να διακοπεί.

Ανοσοποίηση

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

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

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

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της μπελιμουμάμπης σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει αξιολογηθεί σε τρεις προ-εγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης και μια επακόλουθη περιοχική μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη υποδόριας χορήγησης και δύο μετεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης. Η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργό νευρίτιδα του λύκου έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα αντικατοπτρίζουν την έκθεση 674 ασθενών με ΣΕΛ από τις τρεις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες και 470 ασθενών από την επακόλουθη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στους οποίους το Benlysta χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (10 mg/kg σε διάστημα 1 ώρας, κατά τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες για 52 εβδομάδες), καθώς και 556 ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν Benlysta χορηγούμενο υποδοριώς (200 mg μία φορά την εβδομάδα έως και 52 εβδομάδες). Τα δεδομένα ασφάλειας που παρουσιάζονται, περιλαμβάνουν και δεδομένα πέραν της Εβδομάδας 52 για ορισμένους ασθενείς με ΣΕΛ. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την πρόσθετη έκθεση 224 ασθενών με ενεργό νευρίτιδα του λύκου που έλαβαν Benlysta ενδοφλεβίως (10 mg/kg για έως 104 εβδομάδες). Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, δεδομένα από μετεγκριτικές αναφορές.

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 84 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 87 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε συχνότερα (σε $\geq 5\%$ των ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με Benlysta συν κλασική θεραπεία και σε ποσοστό $\geq 1\%$ μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου) ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7 %, στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 8 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (σε $> 5\%$ των ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν θεραπεία με Benlysta μαζί με την κλασική θεραπεία) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος και έρπης ζωστήρας. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12,9 % στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 12,9 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

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

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

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις ¹	Πολύ συχνές	Βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. βρογχίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Ιογενής γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ²
	Όχι συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
	Σπάνιες	Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικός ιδεασμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ημικρανία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης ³ , κνίδωση, εξάνθημα
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Άλγος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση ² , πυρεξία

¹ Ανατρέξτε στην «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και στην παράγραφο 4.4 «Λοιμώξεις» για περισσότερες πληροφορίες.

² Ο όρος «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» καλύπτει ένα σύνολο όρων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και μπορεί να εκδηλωθεί με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως υπόταση, αγγειοοίδημα, κνίδωση ή άλλο εξάνθημα, κνησμό και δύσπνοια. Οι «συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση» καλύπτουν ένα σύνολο όρων και μπορούν να εκδηλωθούν με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως βραδυκαρδία, μυαλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνίδωση, πυρεξία, υπόταση, υπέρταση, ζάλη και αρθραλγία. Λόγω αλληλοεπικάλυψης σημείων και συμπτωμάτων, η διάκριση μεταξύ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αντιδράσεων έγχυσης ή συστηματικών αντιδράσεων που σχετίζονται με την ένεση δεν είναι δυνατή σε όλες τις περιπτώσεις.

³ Αναφέρεται μόνο στην υποδόρια μορφή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω είναι συγκεντρωτικά από τις τρεις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση (10 mg/kg ενδοφλέβια δόση μόνο) και την κλινική μελέτη με υποδόρια

χορήγηση. Οι «Λοιμώξεις» και οι «Ψυχιατρικές διαταραχές» περιλαμβάνουν επίσης δεδομένα από μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

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

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

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

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

Στη μελέτη της νεφρίτιδας του λύκου, οι ασθενείς λάμβαναν τη βασική κλασική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1) και η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν 82 % στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε σύγκριση με 76 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 13,8 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 17,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Θανατηφόρες λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 0,9 % (2/224) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,9 % (2/224) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 52 εβδομάδων, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (BEL115467) του ΣΕΛ, στην οποία αξιολογήθηκαν η θνητότητα και συγκεκριμένα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 3,7 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta (10 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως) έναντι του 4,1 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, θανατηφόρες λοιμώξεις (π.χ., πνευμονία και σηψαιμία) εμφανίστηκαν στο 0,45 % (9/2.002) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Benlysta έναντι του 0,15 % (3/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ η επίπτωση της θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 0,50 % (10/2.002) έναντι του 0,40 % (8/2.001), αντίστοιχα. Οι περισσότερες θανατηφόρες λοιμώξεις παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της θεραπείας με το Benlysta.

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

Σε μια μετεγκριτική μελέτη του ΣΕΛ, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,0 % (20/2.002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,3 % (6/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,3 % (7/2.002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και σε <0,1 % (1/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρού αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς ή αυτοτραυματισμού χωρίς αυτοκτονική πρόθεση ήταν 0,7 % (15/2.002) σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 0,2 % (5/2.001) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκε αυτοκτονία σε καμία από τις δύο ομάδες.

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

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA26

Μηχανισμός δράσης

Η μεπλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο IgG1λ μονοκλωνικό αντίσωμα, ειδικό για μία πρωτεΐνη, το διαλυτό διεγέρτη των ανθρώπινων Β λεμφοκυττάρων (BLyS, γνωστό επίσης ως BAFF και TNFSF13B). Η

μπελιμουμάμπη αναστέλλει τη δέσμευση του διαλυτού BLyS, ενός παράγοντα επιβίωσης των B κυττάρων, στους υποδοχείς του στα B κύτταρα. Η μπελιμουμάμπη δεν δεσμεύει άμεσα τα B κύτταρα, αλλά δεσμεύοντας τον BLyS, η μπελιμουμάμπη αναστέλλει την επιβίωση των B κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοδραστικών B κυττάρων και μειώνει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Σε ασθενείς με αντι-dsDNA αντισώματα κατά την έναρξη της μελέτης, τα διάμεσα επίπεδα αντι-dsDNA αντισωμάτων την Εβδομάδα 52 μειώθηκαν κατά 56 % σε ασθενείς που ελάμβαναν Benlysta συγκριτικά με 41 % σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με αντι-dsDNA αντισώματα κατά την έναρξη της μελέτης, 18 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta αρνητικοποίησαν τα αντι-dsDNA μέχρι την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με 15 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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

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

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

Σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, μετά από θεραπεία με Benlysta (10 mg/kg ενδοφλεβίως) ή εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgG στον ορό, η οποία συσχετίστηκε με μειωμένη πρωτεϊνουρία. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκαν μικρότερες αυξήσεις των επιπέδων της IgG στον ορό στην ομάδα του Benlysta όπως αναμενόταν με βάση τον γνωστό μηχανισμό της μπελιμουμάμπης. Την Εβδομάδα 104, η διάμεση ποσοστιαία αύξηση της IgG σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 17 % για το Benlysta και 37 % για το εικονικό φάρμακο. Οι μειώσεις στα αυτο-αντισώματα, οι αυξήσεις στο συμπλήρωμα και οι μειώσεις στα κυκλοφορούντα συνολικά B κύτταρα και σε υποπληθυσμούς των B-κυττάρων που παρατηρήθηκαν ήταν σε συμφωνία με τις μελέτες του ΣΕΛ.

Ανοσογονικότητα

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

224 ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg Benlysta ενδοφλεβίως, δεν ανιχνεύτηκαν αντισώματα κατά της μπελιμουμάμπης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΣΕΛ

Υποδόρια ένεση

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 1. Ποσοστό ανταπόκρισης την Εβδομάδα 52

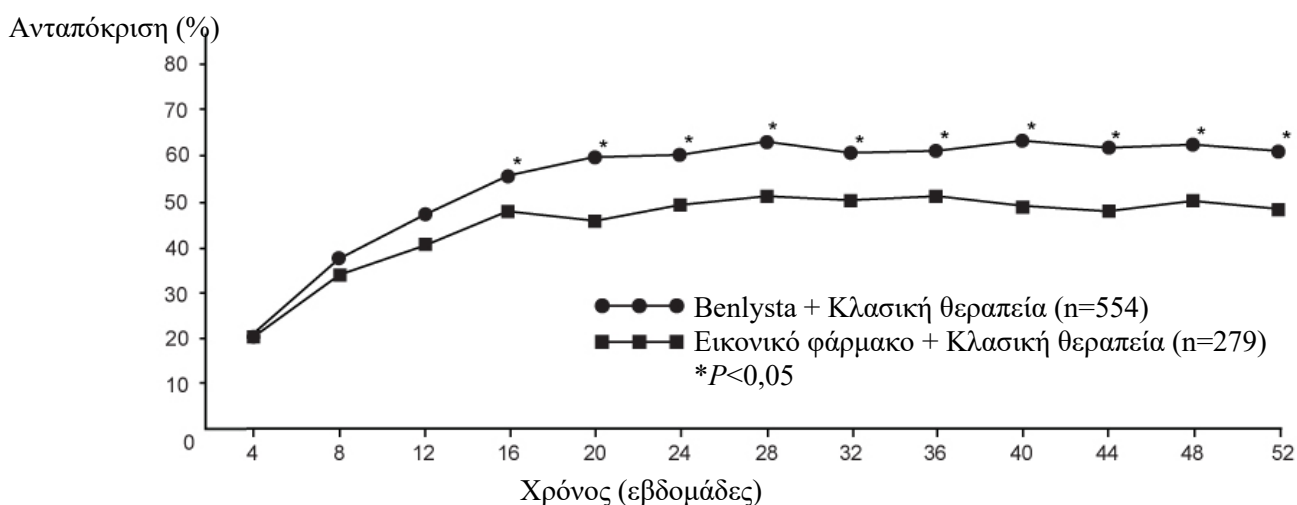
Ανταπόκριση ¹	Εικονικό φάρμακο ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg εβδομαδιαίως (n = 554)
SLE responder index (δείκτης ανταπόκρισης ΣΕΛ)	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου		12,98 %
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,68 (1,25, 2,25)
Συνιστώσες του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

¹ Αποκλείστηκε από την ανάλυση οποιοδήποτε άτομο δεν είχε αξιολόγηση κατά την έναρξη για οποιαδήποτε από τις παραμέτρους (1 για το εικονικό φάρμακο, 2 για το Benlysta).

² Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλασική θεραπεία.

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

Εικόνα 1. Ποσοστό ανταπόκρισης SRI ανά επίσκεψη



Οι εξάρσεις του ΣΕΛ προσδιορίστηκαν με τον τροποποιημένο SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Ο κίνδυνος πρώτης έξαρσης μειώθηκε κατά 22 % κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων παρατήρησης στην ομάδα που έλαβε Benlysta σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου = 0,78,

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

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

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

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

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

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

Υποομάδα	Θετικά αντι-dsDNA ΚΑΙ χαμηλό συμπλήρωμα	
	Εικονικό φάρμακο	Benlysta 200 mg εβδομαδιαίως
	(n = 108)	(n = 246)
Ποσοστό ανταπόκρισης SRI την Εβδομάδα 52 ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		17,41
Σοβαρές εξάρσεις σε διάστημα 52 εβδομάδων:	(n = 108)	(n = 248)
Ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή έξαρση (%)	31,5	14,1
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		17,4
Χρόνος έως την εμφάνιση σοβαρής εξάρσης [λόγος κινδύνου (9 5 % CI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Μείωση πρεδνιζόνης κατά ≥ 25 % από την έναρξη σε $\leq 7,5$ mg/ημέρα στη διάρκεια των εβδομάδων 24 έως 52 ² (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		9,3
	(n = 108)	(n = 248)
Βελτίωση της βαθμολογίας FACIT-fatigue την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη (μέση τιμή)	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (διάμεση διαφορά)		2,1

¹ Αποκλείστηκε από την ανάλυση του ποσοστού ανταπόκρισης SRI την Εβδομάδα 52 οποιοδήποτε άτομο που δεν είχε αξιολόγηση κατά την έναρξη (2 για το Benlysta).

² Στους ασθενείς με δόση πρεδνιζόνης κατά την έναρξη > 7,5 mg/ημέρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta σε συνδυασμό με έναν μόνο κύκλο ριτουξιμάμπης έχουν μελετηθεί σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III 104 εβδομάδων (BLISS-BELIEVE). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων με έλεγχο της νόσου που ορίστηκε ως βαθμολογία SLEDAI-2K ≤ 2 , που επιτεύχθηκε χωρίς ανοσοκατασταλτικά και με κορτικοστεροειδή σε ισοδύναμη δόση πρεδνιζόνης ≤ 5 mg/ημέρα την Εβδομάδα 52. Αυτό επιτεύχθηκε στο 19,4 % (n = 28/144) των ασθενών που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη και στο 16,7 % (n = 12/72) των ασθενών που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανοτήτων 1,27, 95 % CI: 0,60, 2,71, $\rho = 0,5342$). Σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (91,7 % έναντι 87,5 %), σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (22,2 % έναντι 13,9 %) και σοβαρών λοιμώξεων (9,0 % έναντι 2,8 %) συγκριτικά με το Benlysta σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο.

Νεφρίτιδα του λύκου

Υποδόρια ένεση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta χορηγούμενου υποδοριώς στη δόση των 200 mg σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου βασίζονται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια χορήγηση του Benlysta στη δόση των 10 mg/kg και φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Στη μελέτη του ΣΕΛ με υποδόρια χορήγηση, που περιγράφεται παραπάνω, οι ασθενείς που είχαν σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου αποκλείστηκαν. Ωστόσο, το 12 % των ασθενών είχαν νεφρική συμμετοχή στην έναρξη της μελέτης (με βάση την αξιολόγηση SELENA SLEDAI). Διενεργήθηκε η ακόλουθη μελέτη για την ενεργό νεφρίτιδα του λύκου.

Ενδοφλέβια έγχυση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta 10 mg/kg χορηγούμενου ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας τις Ημέρες 0, 14, 28 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες, αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III διάρκειας 104 εβδομάδων (BEL114054) σε 448 ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου. Οι ασθενείς είχαν κλινική διάγνωση ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR, αποδεδειγμένη με βιοψία νεφρίτιδα του λύκου κατηγορίας III, IV και/ή V και ενεργό νεφρική νόσο κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση που έρχοζε κλασικής θεραπείας. Η κλασική θεραπεία περιλάμβανε κορτικοστεροειδή, 0 έως 3 ενδοφλέβιες χορηγήσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (500 έως 1000 mg ανά χορήγηση), ακολουθούμενες από πρεδνιζόνη από το στόμα 0.5 έως 1 mg/kg/ημέρα με συνολική ημερήσια δόση ≤ 60 mg/ημέρα και μειούμενη στα ≤ 10 mg/ημέρα έως την Εβδομάδα 24, με:

- μυκοφαινολική μοφετίλη 1 με 3 g/ημέρα από το στόμα ή μυκοφαινολικό νάτριο 720 έως 2160 mg/ημέρα από το στόμα για θεραπεία εφόδου και συντήρησης, ή
- ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης 500 mg, κάθε 2 εβδομάδες για 6 εγχύσεις για θεραπεία εφόδου ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη από το στόμα με δόση στόχου 2 mg/kg/ημέρα για θεραπεία συντήρησης.

Αυτή η μελέτη διεξήχθη στην Ασία, τη Βόρεια Αμερική, τη Νότια Αμερική και την Ευρώπη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 31 έτη (εύρος: 18 έως 77 έτη) και η πλειοψηφία (88 %) ήταν γυναίκες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η Νεφρική Ανταπόκριση Κύριας Αποτελεσματικότητας (Primary Efficacy Renal Response, PERR) την Εβδομάδα 104, η οποία ορίστηκε ως ανταπόκριση την Εβδομάδα 100, επιβεβαιωμένη με επαναληπτική μέτρηση την Εβδομάδα 104, των ακόλουθων παραμέτρων: λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) και εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ή καμία μείωση του eGFR > 20 % από την τιμή προ της έξαρσης.

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τα εξής:

- Πλήρης νεφρική ανταπόκριση (CRR) που ορίστηκε ως ανταπόκριση την Εβδομάδα 100, επιβεβαιωμένη με επαναληπτική μέτρηση την Εβδομάδα 104, των ακόλουθων παραμέτρων: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) και eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² ή καμία μείωση του eGFR > 10 % από την τιμή προ της έξαρσης.

- PERR την Εβδομάδα 52.
- Χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου (ως σχετιζόμενο με τη νεφρική λειτουργία συμβάν ορίστηκε το πρώτο συμβάν νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας [ορίστηκε ως αυξημένη πρωτεϊνουρία και/ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία] ή η λήψη απαγορευμένης θεραπείας σχετιζόμενης με τη νεφρική νόσο).

Για τα καταληκτικά σημεία PERR και CRR, η θεραπεία με στεροειδή έπρεπε να μειωθεί σε ≤ 10 mg/ημέρα από την Εβδομάδα 24 προκειμένου οι ασθενείς να θεωρηθούν ανταποκριθέντες στη θεραπεία. Για αυτά τα καταληκτικά σημεία, οι ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία, έλαβαν απαγορευμένη θεραπεία ή αποσύρθηκαν πρόωρα από τη μελέτη θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν PERR την Εβδομάδα 104 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία επίσης επέδειξαν σημαντική βελτίωση με το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

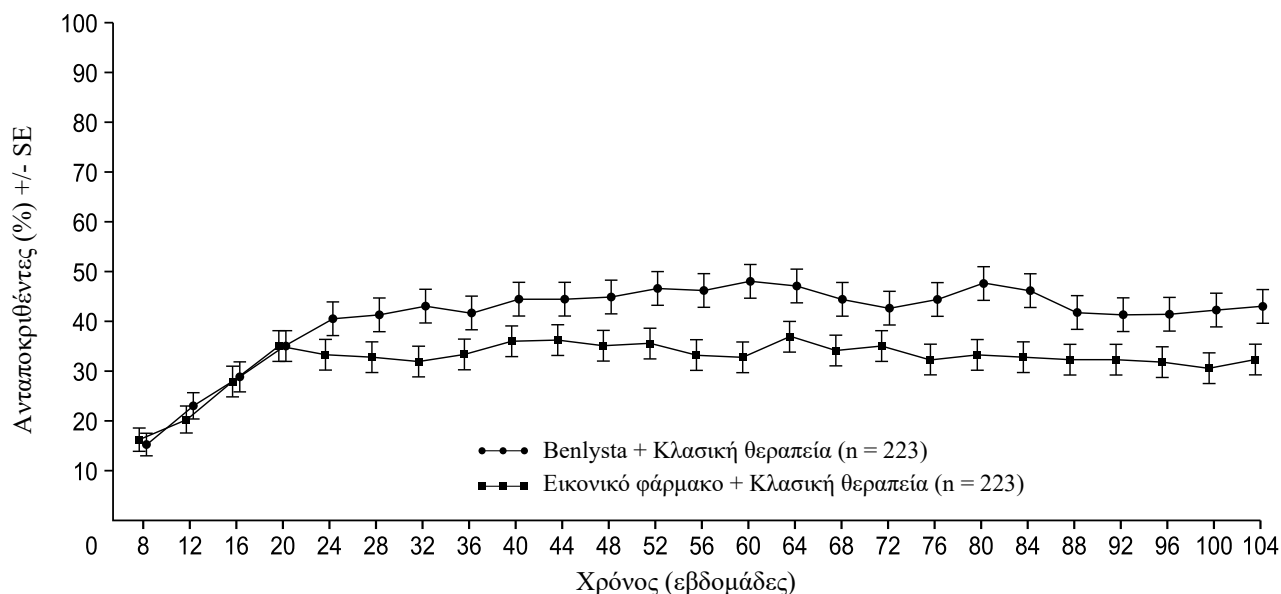
Πίνακας 3. Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου

Καταληκτικό σημεία αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου	Λόγος πιθανοτήτων/αναλογία κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (95 % CI)	Τιμή P
PERR την Εβδομάδα 104¹ Ανταποκριθέντες	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Συνιστώσες της PERR					
Λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29).	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² ή χωρίς μείωση του eGFR > 20% από την τιμή προ της έξαρσης	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94).	0,1599
Χωρίς αποτυχία της θεραπείας ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63).	0,0364
CRR την Εβδομάδα 104¹ Ανταποκριθέντες	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74).	0,0167
Συνιστώσες της CRR					
Λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05, 2,38).	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² ή χωρίς μείωση του eGFR > 10 % από την τιμή προ της έξαρσης	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96).	0,1539
Χωρίς αποτυχία της θεραπείας ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63).	0,0364
PERR την Εβδομάδα 52¹ Ανταποκριθέντες	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38).	0,0245
Χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου¹ Ποσοστό ασθενών με συμβάν ² Χρόνος έως το συμβάν [Αναλογία κινδύνου (95 % CI)]	28,3 %	15,7 %	-	- HR 0,51 (0,34, 0,77).	0,0014
¹ PERR την Εβδομάδα 104 ήταν η κύρια ανάλυση για την αποτελεσματικότητα . Στον προκαθορισμένο ιεραρχικό έλεγχο συμπεριλήφθηκαν η CRR την Εβδομάδα 104, η PERR την Εβδομάδα 52 και ο χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου. ² Κατά τον αποκλεισμό των θανάτων από την ανάλυση (1 για το Benlysta, 2 για το εικονικό φάρμακο), το ποσοστό των ασθενών με σχετιζόμενο με τη νεφρική λειτουργία συμβάν ήταν 15,2 % για το Benlysta, σε σύγκριση με 27,4 % για το εικονικό φάρμακο (HR = 0,51, 95 % CI: 0,34, 0,78). ³ Αποτυχία της θεραπείας: Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή που απαγορευόταν από το πρωτόκολλο.					

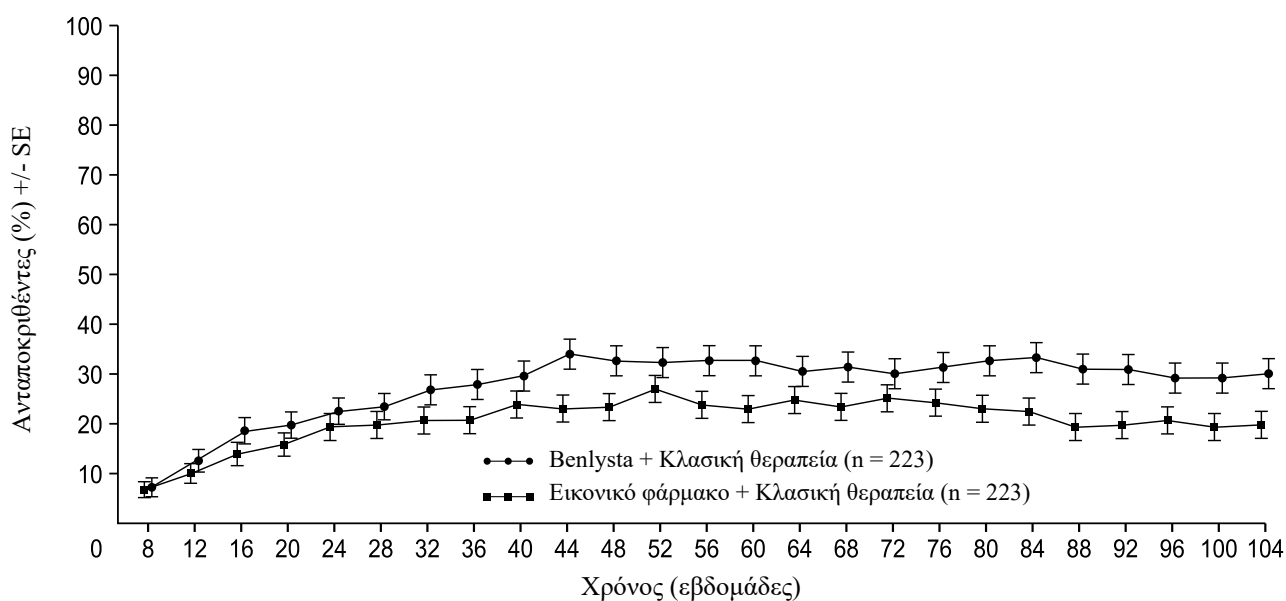
Ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Benlysta πέτυχαν PERR ξεκινώντας από την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και αυτή η διαφορά μεταξύ των θεραπειών διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 104. Ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12, ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Benlysta πέτυχαν CRR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και η αριθμητική διαφορά διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 104 (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες με νεφρίτιδα του λύκου ανά επίσκεψη

Νεφρική ανταπόκριση κύριας αποτελεσματικότητας (PERR)

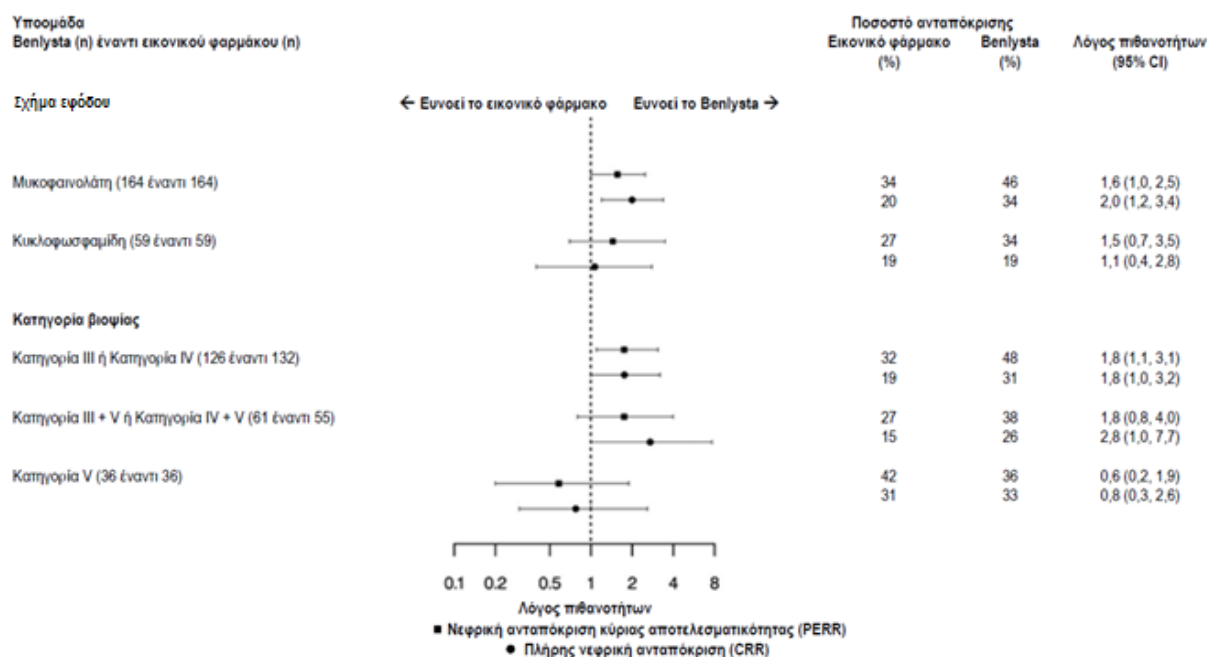


Πλήρης νεφρική ανταπόκριση (CRR)



Σε περιγραφικές αναλύσεις υποομάδων, εξετάστηκαν βασικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (PERR και CRR) με βάση το σχήμα εφόδου (μυκοφαινολάτη ή κυκλοφωσφαμίδη) και την κατηγορία βιοψίας (Κατηγορία III ή IV, Κατηγορία III + V ή Κατηγορία IV + V ή κατηγορία V) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Λόγος πιθανοτήτων των PERR και CRR την Εβδομάδα 104 σε όλες τις υποομάδες



Ηλικία και φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς με ΣΕΛ ≥ 65 ετών που έλαβαν Benlysta ενδοφλεβίως ή υποδόρια σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών (62 ασθενείς για αποτελεσματικότητα και 219 για ασφάλεια) δεν επαρκεί για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με Benlysta χορηγούμενου υποδόρια, εντάχθηκαν πολύ λίγοι μαύροι ασθενείς, έτσι ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ουσιαστικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της φυλής στην κλινική έκβαση.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα της μελιμουάμπης ήταν περίπου 74 %. Η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από περίπου 11 εβδομάδες υποδόριας χορήγησης. Η μέγιστη συγκέντρωση ορού (C_{max}) της μελιμουάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 108 $\mu\text{g/mL}$.

Κατανομή

Η μελιμουάμπη κατανεμήθηκε στους ιστούς με όγκο κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης (V_{ss}) περίπου 5 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Μελέτη της νεφρίτιδας του λύκου

Διεξήχθη μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 224 ενήλικες ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg ενδοφλεβίως (Ημέρες 0, 14, 28 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες για έως 104 εβδομάδες). Σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου, λόγω ενεργότητας της νεφρικής νόσου, η κάθαρση της μελιμουάμπης ήταν αρχικά υψηλότερη σε σύγκριση με την κάθαρση που παρατηρήθηκε στις μελέτες του ΣΕΛ. Ωστόσο, μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας και καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης, η κάθαρση της μελιμουάμπης και η έκθεση στην μελιμουάμπη ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν μελιμουάμπη 10 mg/kg ενδοφλεβίως.

Με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού και την προσομοίωση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση της υποδορίως χορηγούμενης δόσης μελιμουάμπης των 200 mg μία φορά την εβδομάδα σε ενήλικες με νεφρίτιδα του λύκου αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες με νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν μελιμουάμπη 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες.

Ειδικό πληθυσμό ασθενών

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

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

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

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

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

Σωματικό βάρος/Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

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

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

ΣΕΛ

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

Νεφρίτιδα του λύκου

Μία έως 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 2 ενδοφλεβίων δόσεων, οι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που μεταβαίνουν από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg σε υποδόρια χορήγηση 200 mg εβδομαδιαίως, προβλέπεται να έχουν μέσες συγκεντρώσεις μελιμουμάμπης στον ορό παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως δόση 10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, με βάση τις προσομοιώσεις PK πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

Η επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων εκτιμήθηκε στις 6μηνες τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων της μελιμουμάμπης, σε δόσεις έως και 50 mg/kg. Δεν

παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα σεξουαλικά ώριμων αρσενικών και θηλυκών ζώων. Μία ανεπίσημη εκτίμηση του έμμηνου κύκλου σε θηλυκά ζώα δεν έδειξε σχετιζόμενες με την μελιμουμάμπη μεταβολές.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρική αργινίνη
Ιστιδίνη
Μονοϋδροχλωρική ιστοδίνη
Πολυσορβικό 80
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Διάλυμα 1 mL σε τύπου 1 γυάλινη σύριγγα με σταθερή βελόνα (ανοξειδωτο ατσάλι) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Προγεμισμένη σύριγγα

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg μελιμουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μελιμουμάμπης ανά mL.

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

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μελιμουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μελιμουμάμπης ανά mL.

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Benlysta ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου σε συνδυασμό με βασικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Η χορήγηση του Benlysta μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις έγχυσης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα οξείας υπερευαισθησίας αρκετές ώρες μετά την χορήγηση της έγχυσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Για το λόγο αυτό, το Benlysta θα πρέπει να χορηγείται σε χώρο με άμεσα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης τέτοιων αντιδράσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό κλινική παρακολούθηση για παρατεταμένη χρονική περίοδο (για αρκετές ώρες),

τουλάχιστον μετά τις 2 πρώτες εγχύσεις, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα κάποιας αντίδρασης όψιμης έναρξης.

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

Δοσολογία

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

Σε ασθενείς με ΣΕΛ ή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 10 mg/kg Benlysta τις Ημέρες 0, 14 και 28 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται συνεχώς.

Σε ασθενείς με ΣΕΛ, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Benlysta θα πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει βελτίωση στον έλεγχο της νόσου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, το Benlysta θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και μυκοφαινόλη ή κυκλοφωσφαμίδη για θεραπεία εφόδου, ή μυκοφαινόλη ή αζαθειοπρίνη για θεραπεία συντήρησης.

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

ΣΕΛ

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

Νεφρίτιδα του λύκου

Εάν κάποιος ασθενής με νεφρίτιδα του λύκου μεταβεί από ενδοφλέβια χορήγηση Benlysta σε υποδόρια χορήγηση, η πρώτη δόση των 200 mg της υποδόριας ένεσης θα πρέπει να χορηγηθεί 1 έως 2 εβδομάδες μετά την τελευταία ενδοφλέβια δόση. Αυτή η μετάβαση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε στιγμή αφότου ο ασθενής ολοκληρώσει τις πρώτες 2 ενδοφλέβιες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 65 ετών είναι περιορισμένα (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Benlysta πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός *ΣΕΛ*

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

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

Νεφρίτιδα του λύκου

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Benlysta σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

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

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

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

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

Ταυτόχρονη χρήση με στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη συγχορήγηση ριτουξιμάμπης με Benlysta σε ασθενείς με ΣΕΛ (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν το Benlysta συγχορηγηθεί με άλλη στοχευμένη θεραπεία Β κυττάρων, απαιτείται προσοχή.

Αντιδράσεις έγχυσης και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

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

Στις κλινικές μελέτες, σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης και υπερευαισθησίας εμφάνισε περίπου το 0,9 % των ενηλίκων ασθενών, οι οποίες περιελάμβαναν αναφυλακτική αντίδραση, βραδυκαρδία, υπόταση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια. Οι αντιδράσεις έγχυσης ήταν συχνότερες στη διάρκεια των δύο πρώτων εγχύσεων και έτειναν να μειώνονται κατά τις επόμενες εγχύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα οξείας υπερευαισθησίας αρκετές ώρες μετά την χορήγηση της έγχυσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί επανεμφάνιση κλινικά σημαντικών αντιδράσεων μετά την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Για το λόγο αυτό, το Benlysta θα πρέπει να χορηγείται σε χώρο με άμεσα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης τέτοιων αντιδράσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό κλινική παρακολούθηση για παρατεταμένη χρονική περίοδο (για αρκετές ώρες), τουλάχιστον μετά τις 2 πρώτες εγχύσεις, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα κάποιας αντίδρασης όψιμης έναρξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το γεγονός ότι είναι πιθανό να εμφανίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κατά την ημέρα ή αρκετές ημέρες μετά την έγχυση, καθώς και για τα πιθανά σημεία και συμπτώματα και την πιθανότητα επανεμφάνισης. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή κάθε φορά που χορηγείται το Benlysta (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Λοιμώξεις

Ο μηχανισμός δράσης της μελιμουμάμπης θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά με λύκο, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και τα μικρότερα παιδιά μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες του Benlysta και του εικονικού φαρμάκου, ωστόσο, οι θανατηφόρες λοιμώξεις (π.χ., πνευμονία και σηψαιμία) εμφανίστηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Benlysta. Το Benlysta δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών χρόνιων λοιμώξεων). Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή και να αξιολογούν προσεκτικά αν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι γιατροί θα πρέπει να συνιστούν στους ασθενείς να επικοινωνήσουν με τον πάροχο φροντίδας της υγείας τους εάν εμφανίσουν συμπτώματα λοίμωξης. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Benlysta, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Benlysta, μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Ο κίνδυνος από τη χρήση του Benlysta σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση, δεν είναι γνωστός.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση, οι ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονιών) έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Benlysta, (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι γιατροί πρέπει να αξιολογήσουν τον κίνδυνο κατάθλιψης και αυτοκτονίας λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και την τρέχουσα ψυχιατρική κατάστασή του πριν από τη θεραπεία με το Benlysta και να

συνεχίσουν να παρακολουθούν τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς (και τους φροντιστές όπου χρειάζεται) να επικοινωνούν με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με νέα ή επιδεινούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

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

Ανοσοποίηση

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

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

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

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo*. Ο σχηματισμός κάποιων ενζύμων του CYP450 καταστέλλεται από τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκινών κατά τη χρόνια φλεγμονή. Δεν είναι γνωστό εάν η μπελιμουάμπη θα μπορούσε να είναι ένας έμμεσος ρυθμιστής τέτοιων κυτοκινών. Ο κίνδυνος

έμμεσης μείωσης της δραστικότητας του CYP από τη μπελιμουμάμπη δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της μπελιμουμάμπης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υποστρώματα του CYP με μικρό θεραπευτικό δείκτη, όπου η δόση ρυθμίζεται εξατομικευμένα (π.χ. βαρφαρίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες

Η ασφάλεια της μπελιμουμάμπης σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει αξιολογηθεί σε τρεις προ-εγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης και μια επακόλουθη περιοχική μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη υποδόριας χορήγησης και δύο μετεγκριτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης. Η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα αντικατοπτρίζουν την έκθεση 674 ασθενών με ΣΕΛ από τις τρεις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες και 470 ασθενών από την επακόλουθη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στους οποίους το Benlysta χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (10 mg/kg σε διάστημα 1 ώρας, κατά τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες για 52 εβδομάδες), καθώς και 556 ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν Benlysta χορηγούμενο υποδορίως (200 mg μία φορά την εβδομάδα έως και 52 εβδομάδες). Τα δεδομένα ασφαλείας που παρουσιάζονται, περιλαμβάνουν και δεδομένα πέραν της Εβδομάδας 52 για ορισμένους ασθενείς με ΣΕΛ. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την πρόσθετη έκθεση 24 ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν Benlysta ενδοφλεβίως (10 mg/kg για έως 104 εβδομάδες). Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, δεδομένα από μετεγκριτικές αναφορές.

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 84 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 87 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε συχνότερα (σε ≥ 5 % των ασθενών με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με Benlysta συν κλασική θεραπεία, και σε ποσοστό ≥ 1 % μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου) ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7 %, τόσο στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 8 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (σε > 5 % των ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν θεραπεία με Benlysta συν κλασική θεραπεία) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος και έρπης ζωστήρας. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12,9 % στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 12,9 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

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

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

Κατηγορία συστήματος οργάνου	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις ¹	Πολύ συχνές	Βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. βρογχίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Ιογενής γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ²
	Όχι συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
	Σπάνιες	Μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικός ιδεασμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ημικρανία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης ³ , κνίδωση, εξάνθημα
	Όχι συχνές	Αγγειοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Άλγος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση ² , πυρεξία

¹ Ανατρέξτε στην «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και στην παράγραφο 4.4 «Λοιμώξεις» για περισσότερες πληροφορίες.

² Ο όρος «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» καλύπτει ένα σύνολο όρων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και μπορεί να εκδηλωθεί με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως υπόταση, αγγειοίδημα, κνίδωση ή άλλο εξάνθημα, κνησμός και δύσπνοια. Οι «συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή την ένεση» καλύπτουν ένα σύνολο όρων και μπορούν να εκδηλωθούν με ένα εύρος συμπτωμάτων, όπως βραδυκαρδία, μυαλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνίδωση, πυρεξία, υπόταση, υπέρταση, ζάλη και αρθραλγία. Λόγω αλληλοεπικάλυψης σημείων και συμπτωμάτων, η διάκριση μεταξύ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αντιδράσεων έγχυσης ή συστηματικών αντιδράσεων που σχετίζονταν με την ένεση δεν είναι δυνατή σε όλες τις περιπτώσεις.

³ Αναφέρεται μόνο στην υποδόρια μορφή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω είναι συγκεντρωτικά από τις τρεις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση (10 mg/kg ενδοφλέβια δόση μόνο) και την κλινική μελέτη με υποδόρια χορήγηση. Οι «Λοιμώξεις» και οι «Ψυχιατρικές διαταραχές» περιλαμβάνουν επίσης δεδομένα από μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

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

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

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

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

Στη μελέτη της νεφρίτιδας του λύκου, οι ασθενείς λάμβαναν βασική κλασική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1) και η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν 82 % στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε σύγκριση με 76 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 13,8 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 17,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Θανατηφόρες λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 0,9 % (2/224) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,9 % (2/224) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 52 εβδομάδων, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας του ΣΕΛ (BEL115467), στην οποία αξιολογήθηκαν η θνητότητα και συγκεκριμένα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 3,7 % των ασθενών που έλαβαν Benlysta (10 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως) έναντι του 4,1 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο θανατηφόρες λοιμώξεις (π.χ., πνευμονία και σηψαιμία) εμφανίστηκαν στο 0,45 % (9/2.002) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Benlysta έναντι του 0,15 % (3/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ η επίπτωση της θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 0,50 % (10/2.002) έναντι του 0,40 % (8/2.001), αντίστοιχα. Οι περισσότερες θανατηφόρες λοιμώξεις παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της θεραπείας με το Benlysta.

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

Σε μια μελέτη του ΣΕΛ μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά συμβάματα στο 1,0 % (20/2.002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta και στο 0,3 % (6/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 0,3 % (7/2.002) των ασθενών που έλαβαν Benlysta

και σε < 0,1 % (1/2.001) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρού αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς ή αυτοτραυματισμού χωρίς αυτοκτονική πρόθεση ήταν 0,7 % (15/2.002) σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta και 0,2 % (5/2.001) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκε αυτοκτονία σε καμία από τις δύο ομάδες.

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στα δεδομένα 52 εβδομάδων για την ασφάλεια από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία 53 ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με ΣΕΛ έλαβαν Benlysta (10 mg/kg ενδοφλεβίως τις Ημέρες 0, 14, 28 και στη συνέχεια κάθε 28 ημέρες, συγχρηγούμενο με βασικές θεραπείες). Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα σχετικά με την ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 12 ετών και άνω (n = 43). Τα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών (n = 10) είναι περιορισμένα.

Λοιμώξεις

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA26

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

Οι μεταβολές στα Β κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των naïve, των κυττάρων μνήμης, των ενεργοποιημένων Β κυττάρων και των πλασματοκυττάρων) και στα επίπεδα IgG που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΕΛ κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενης θεραπείας με ενδοφλέβια μπελιμουμάμπη, παρακολούθηθηκαν σε μία μακροχρόνια μη ελεγχόμενη μελέτη παράτασης. Μετά από επτάμηνη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των 72 εβδομάδων της αρχικής μελέτης), μία σημαντική και σταθερή μείωση παρατηρήθηκε σε διάφορους υποπληθυσμούς Β κυττάρων, η οποία οδήγησε σε μέση μείωση κατά 87 % των naïve Β κυττάρων, 67 % των Β κυττάρων μνήμης, 99 % των ενεργοποιημένων Β κυττάρων και διάμεση μείωση 92 % των πλασματοκυττάρων μετά από περισσότερα από 7 έτη θεραπείας. Μετά από περίπου 7 έτη, παρατηρήθηκε διάμεση μείωση των επιπέδων IgG κατά 28 %, με 1,6 % των ασθενών να

εμφανίζουν μείωση των επιπέδων IgG σε επίπεδα κάτω των 400 mg/dL. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η αναφερόμενη επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά παρέμεινε σταθερή ή μειώθηκε.

Σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου, μετά από θεραπεία με Benlysta (10 mg/kg ενδοφλεβίως) ή εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgG στον ορό, η οποία συσχετίστηκε με μειωμένη πρωτεϊνουρία. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκαν μικρότερες αυξήσεις των επιπέδων της IgG στον ορό στην ομάδα του Benlysta όπως αναμενόταν με βάση τον γνωστό μηχανισμό της μπελιμουμάμπης. Την Εβδομάδα 104, η διάμεση ποσοστιαία αύξηση της IgG σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 17 % για το Benlysta και 37 % για το εικονικό φάρμακο. Οι μειώσεις στα αυτο-αντισώματα, οι αυξήσεις στο συμπλήρωμα και οι μειώσεις στα κυκλοφορούντα συνολικά B κύτταρα και σε υποπληθυσμούς των B-κυττάρων που παρατηρήθηκαν ήταν σε συμφωνία με τις μελέτες του ΣΕΛ.

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

Ανοσογονικότητα

Η ευαισθησία της μεθόδου για τα αντισώματα εξουδετέρωσης και τα μη ειδικά αντισώματα κατά φαρμάκου (ADA), περιορίζεται από την παρουσία ενεργού φαρμάκου στα συλλεχθέντα δείγματα. Έτσι, η πραγματική εμφάνιση αντισωμάτων εξουδετέρωσης και μη ειδικών αντισωμάτων κατά φαρμάκου στον πληθυσμό της μελέτης, δεν είναι γνωστή. Στις δύο μελέτες Φάσης III του ΣΕΛ σε ενήλικες, 4 από τους 563 (0,7 %) ασθενείς στην ομάδα των 10 mg/kg και 27 από τους 559 (4,8 %) ασθενείς στην ομάδα του 1 mg/kg βρέθηκαν θετικοί για σταθερή παρουσία αντισωμάτων κατά της μπελιμουμάμπης. Από τους σταθερά θετικούς ασθενείς στις μελέτες Φάσης III του ΣΕΛ, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) και 1/4 (25 %) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, του 1 mg/kg και των 10 mg/kg, αντίστοιχα, εμφάνισαν αντιδράσεις έγχυσης κάποια από τις ημέρες χορήγησης του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές έγχυσης, ήταν όλες μη σοβαρές και ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Λίγοι ασθενείς με ADA ανέφεραν σοβαρές/βαριές ΑΕ. Τα ποσοστά αντιδράσεων έγχυσης στους σταθερά θετικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με τα ποσοστά στους ADA-αρνητικούς ασθενείς, τα οποία ήταν 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) και 83/559 (15 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, του 1 mg/kg και των 10 mg/kg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη της νεφρίτιδας του λύκου, στην οποία 224 ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg Benlysta ενδοφλεβίως, δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά της μπελιμουμάμπης.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΣΕΛ

Ενδοφλέβια έγχυση σε ενήλικες

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

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

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 1. Ποσοστό ανταπόκρισης την Εβδομάδα 52

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

¹ Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλασική θεραπεία.

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

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

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

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

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

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

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

¹ Στους ασθενείς με δόση πρεδνιζόνης κατά την έναρξη > 7,5 mg/ημέρα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta σε συνδυασμό με έναν μόνο κύκλο ριτουξιμάμπης έχουν μελετηθεί σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III

104 εβδομάδων (BLISS-BELIEVE). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων με έλεγχο της νόσου που ορίστηκε ως βαθμολογία SLEDAI-2K ≤ 2 , που επιτεύχθηκε χωρίς ανοσοκατασταλτικά και με κορτικοστεροειδή σε ισοδύναμη δόση πρεδνιζόνης ≤ 5 mg/ημέρα την Εβδομάδα 52. Αυτό επιτεύχθηκε στο 19,4 % (n = 28/144) των ασθενών που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη και στο 16,7 % (n = 12/72) των ασθενών που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανοτήτων 1,27, 95 % CI: 0,60, 2,71, $\rho = 0,5342$). Σε ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (91,7 % έναντι 87,5 %), σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (22,2 % έναντι 13,9 %) και σοβαρών λοιμώξεων (9,0 % έναντι 2,8 %) συγκριτικά με το Benlysta σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο.

Νεφρίτιδα του λύκου

Στις μελέτες του ΣΕΛ με ενδοφλέβια χορήγηση, που περιγράφονται παραπάνω, οι ασθενείς που είχαν σοβαρή ενεργό νεφρίτιδα του λύκου αποκλείστηκαν. Ωστόσο, το 11 % των ασθενών είχαν νεφρική συμμετοχή στην έναρξη της μελέτης (με βάση αξιολόγηση A ή B κατά BILAG). Διενεργήθηκε η ακόλουθη μελέτη για την ενεργό νεφρίτιδα του λύκου.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Benlysta 10 mg/kg χορηγούμενου ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας τις Ημέρες 0, 14, 28 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες, αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III διάρκειας 104 εβδομάδων (BEL114054) σε 448 ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου. Οι ασθενείς είχαν κλινική διάγνωση ΣΕΛ σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR, αποδεδειγμένη με βιοψία νεφρίτιδα του λύκου κατηγορίας III, IV και/ή V και ενεργό νεφρική νόσο κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση που έρχιζε κλασικής θεραπείας. Η κλασική θεραπεία περιλάμβανε κορτικοστεροειδή, 0 έως 3 ενδοφλέβιες χορηγήσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (500 έως 1000 mg ανά χορήγηση), ακολουθούμενες από πρεδνιζόνη από το στόμα 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα με συνολική ημερήσια δόση ≤ 60 mg/ημέρα και μειούμενη στα ≤ 10 mg/ημέρα έως την Εβδομάδα 24, με:

- μυκοφαινολική μοφετίλη 1 με 3 g/ημέρα από το στόμα ή μυκοφαινολικό νάτριο 720 έως 2160 mg/ημέρα από το στόμα για θεραπεία εφόδου και συντήρησης, ή
- ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης 500 mg, κάθε 2 εβδομάδες για 6 εγχύσεις για θεραπεία εφόδου ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη από το στόμα με δόση στόχου 2 mg/kg/ημέρα για θεραπεία συντήρησης.

Αυτή η μελέτη διεξήχθη στην Ασία, τη Βόρεια Αμερική, τη Νότια Αμερική και την Ευρώπη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 31 έτη (εύρος: 18 έως 77 έτη) και η πλειοψηφία (88 %) ήταν γυναίκες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η Νεφρική Ανταπόκριση Κύριας Αποτελεσματικότητας (Primary Efficacy Renal Response, PERR) την Εβδομάδα 104, η οποία ορίστηκε ως ανταπόκριση την Εβδομάδα 100, επιβεβαιωμένη με επαναληπτική μέτρηση την Εβδομάδα 104, των ακόλουθων παραμέτρων: λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) και εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73m² ή καμία μείωση του eGFR > 20 % από την τιμή προ της έξαρσης.

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τα εξής:

- Πλήρης νεφρική ανταπόκριση (CRR) που ορίστηκε ως ανταπόκριση την Εβδομάδα 100, επιβεβαιωμένη με επαναληπτική μέτρηση την Εβδομάδα 104, των ακόλουθων παραμέτρων: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) και eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² ή καμία μείωση του eGFR > 10 % από την τιμή προ της έξαρσης.
- PERR την Εβδομάδα 52.
- Χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου (ως σχετιζόμενο με τη νεφρική λειτουργία συμβάν ορίστηκε το πρώτο συμβάν νεφροπάθειας τελικού σταδίου, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας [ορίστηκε ως αυξημένη πρωτεϊνουρία και/ή νεφρική δυσλειτουργία] ή η λήψη απαγορευμένης θεραπείας σχετιζόμενης με νεφροπάθεια).

Για τα καταληκτικά σημεία PERR και CRR, η θεραπεία με στεροειδή έπρεπε να μειωθεί σε ≤ 10 mg/ημέρα από την Εβδομάδα 24 προκειμένου οι ασθενείς να θεωρηθούν ανταποκριθέντες στη θεραπεία. Για αυτά τα

καταληκτικά σημεία, οι ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία, έλαβαν απαγορευμένη θεραπεία ή αποσύρθηκαν πρόωρα από τη μελέτη θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν PERR την Εβδομάδα 104 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Benlysta σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία επίσης επέδειξαν σημαντική βελτίωση με το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου

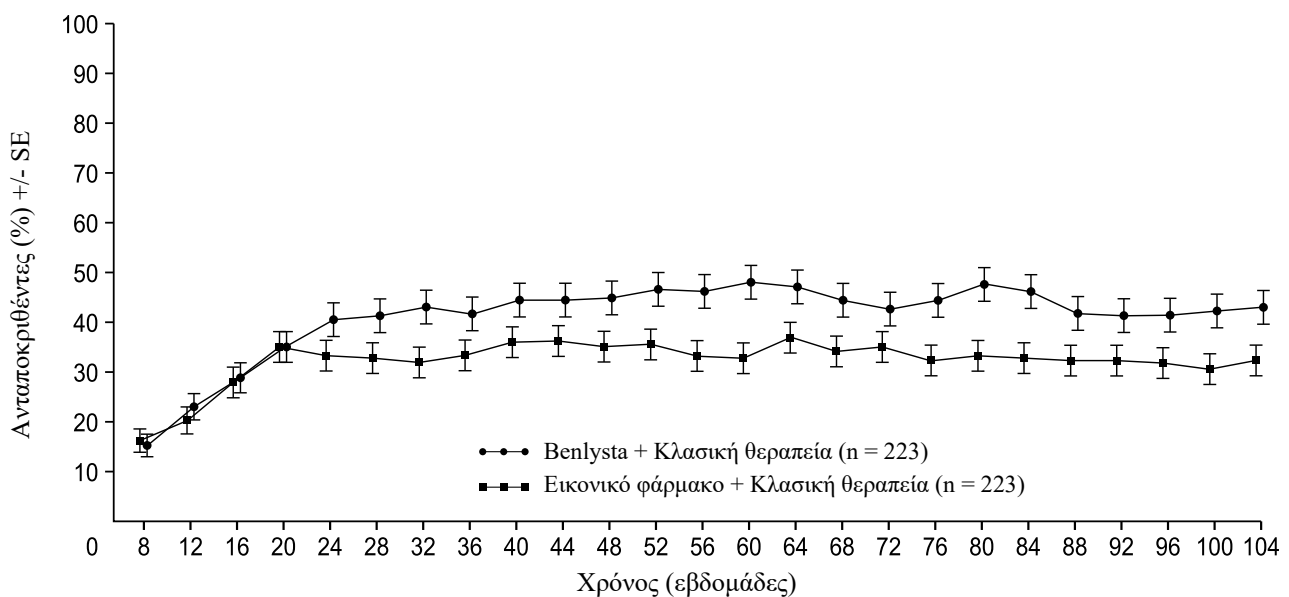
Καταληκτικό σημεία αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου	Λόγος πιθανοτήτων/αναλογία κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (95 % CI)	Τιμή P
PERR την Εβδομάδα 104¹ Ανταποκριθέντες	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Συνιστώσες της PERR					
Λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29).	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ή χωρίς μείωση του eGFR > 20 % από την τιμή προ της έξαρσης	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94).	0,1599
Χωρίς αποτυχία της θεραπείας ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63).	0,0364
CRR την Εβδομάδα 104¹ Ανταποκριθέντες	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74).	0,0167
Συνιστώσες της CRR					
Λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05, 2,38).	0,0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² ή χωρίς μείωση του eGFR > 10 % από την τιμή προ της έξαρσης	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96).	0,1539
Χωρίς αποτυχία της θεραπείας ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63).	0,0364
PERR την Εβδομάδα 52¹ Ανταποκριθέντες	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38).	0,0245
Χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου¹ Ποσοστό ασθενών με συμβάν ²	28,3 %	15,7 %	-	HR 0,51 (0,34, 0,77).	0,0014
Χρόνος έως το συμβάν [Αναλογία Κινδύνου (95 % CI)]			-		

Καταληκτικό σημεία αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Παρατηρηθείσα διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου	Λόγος πιθανοτήτων/αναλογία κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (95 % CI)	Τιμή P
¹ PERR την Εβδομάδα 104 ήταν η κύρια ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Στον προκαθορισμένο ιεραρχικό έλεγχο συμπεριλήφθηκαν η CRR την Εβδομάδα 104, η PERR την Εβδομάδα 52 και ο χρόνος έως την εμφάνιση σχετιζόμενου με τη νεφρική λειτουργία συμβάντος ή θανάτου. ² Κατά τον αποκλεισμό των θανάτων από την ανάλυση (1 για το Benlysta, 2 για το εικονικό φάρμακο), το ποσοστό των ασθενών με σχετιζόμενο με τη νεφρική λειτουργία συμβάν ήταν 15,2 % για το Benlysta, σε σύγκριση με 27,4 % για το εικονικό φάρμακο (HR = 0,51, 95 % CI: 0,34, 0,78). ³ Αποτυχία θεραπείας: Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή που απαγορευόταν από το πρωτόκολλο.					

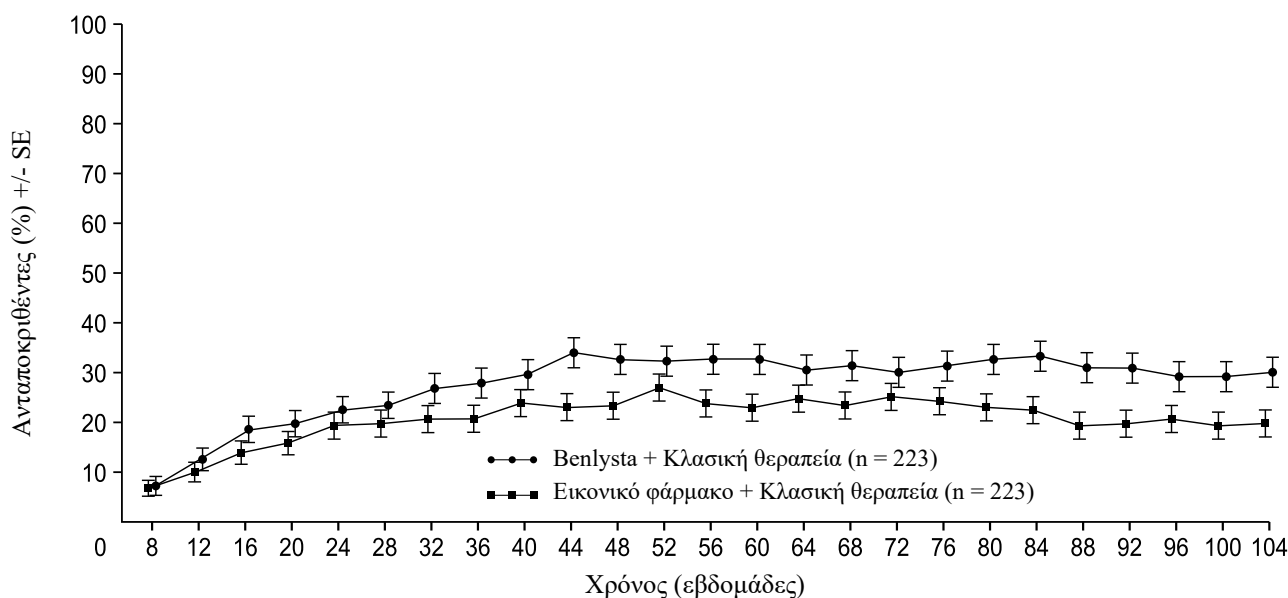
Ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Benlysta πέτυχαν PERR ξεκινώντας από την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και αυτή η διαφορά μεταξύ των θεραπειών διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 104. Ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12, ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Benlysta πέτυχαν CRR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και η αριθμητική διαφορά διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 104 (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες με νεφρίτιδα του λύκου ανά επίσκεψη

Νεφρική ανταπόκριση κύριας αποτελεσματικότητας (PERR)

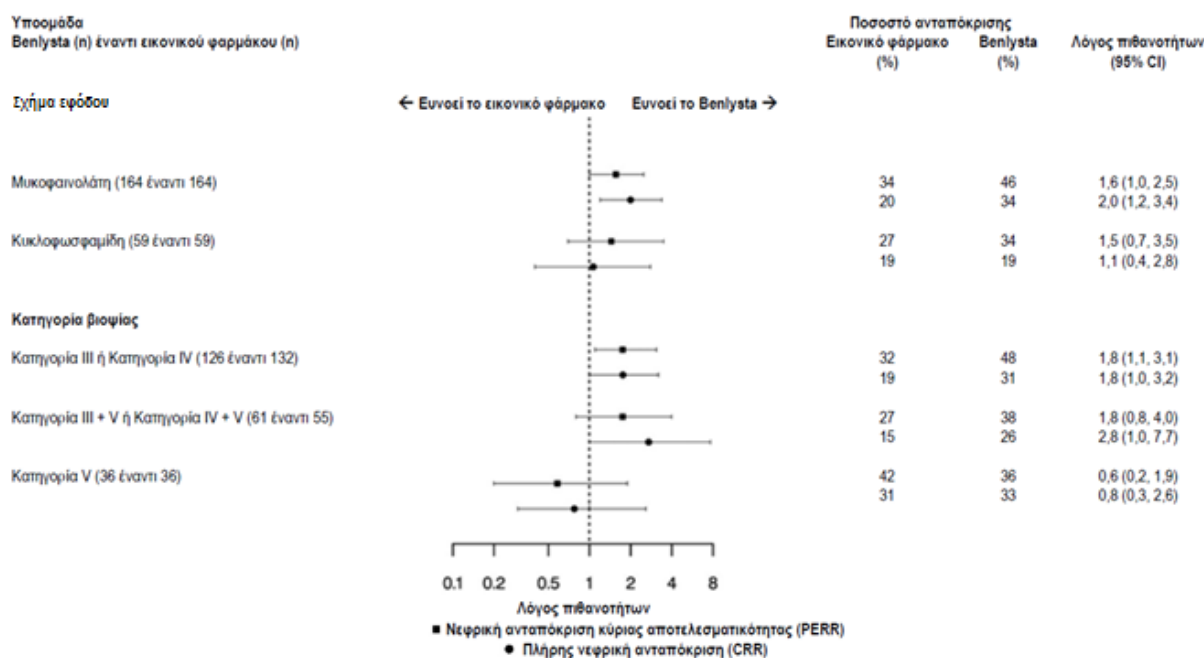


Πλήρης νεφρική ανταπόκριση (CRR)



Σε περιγραφικές αναλύσεις υποομάδων, εξετάστηκαν βασικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (PERR και CRR) με βάση το σχήμα εφόδου (μυκοφαινολάτη ή κυκλοφωσφαμίδη) και την κατηγορία βιοψίας (Κατηγορία III ή IV, Κατηγορία III + V ή Κατηγορία IV + V ή κατηγορία V) (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Λόγος πιθανοτήτων των PERR και CRR την Εβδομάδα 104 σε όλες τις υποομάδες



Ηλικία και φυλή

Ηλικία

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς με ΣΕΛ ≥ 65 ετών που έλαβαν Benlysta ενδοφλεβίως ή υποδόρια σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό σε μελέτες ελεγχόμενες

με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών (62 ασθενείς για αποτελεσματικότητα και 219 για ασφάλεια) δεν επαρκεί για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

Μαύροι ασθενείς

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ (SLE Responder Index, SRI) την Εβδομάδα 52 όπως περιγράφεται στις μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης των ενηλίκων. Υπήρχε μία υψηλότερη αναλογία παιδιατρικών ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση SRI στους ασθενείς που έλαβαν το Benlysta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ανταπόκριση για τις επιμέρους συνιστώσες του καταληκτικού σημείου ήταν σε συμφωνία με εκείνη του SRI (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ποσοστό ανταπόκρισης του παιδιατρικού πληθυσμού την Εβδομάδα 52

Ανταπόκριση ¹	Εικονικό φάρμακο (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Δείκτης Ανταπόκρισης ΣΕΛ (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,49 (0,64, 3,46)
Συνιστώσες του Δείκτη Ανταπόκρισης ΣΕΛ		
Ποσοστό ασθενών με μείωση της βαθμολογίας SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,62 (0,69, 3,78)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση με τον δείκτη BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)

Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,96 (0,77, 4,97)
Ποσοστό ασθενών χωρίς επιδείνωση στην PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Αποκλείστηκε από την ανάλυση οποιοδήποτε άτομο δεν είχε αξιολόγηση κατά την έναρξη για οποιαδήποτε από τις παραμέτρους (1 για το εικονικό φάρμακο).

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή έξαρση, η διάμεση ημέρα της μελέτης της πρώτης σοβαρής έξαρσης ήταν η Ημέρα 150 στην ομάδα Benlysta και η Ημέρα 113 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σοβαρές εξάρσεις παρατηρήθηκαν στο 17,0 % της ομάδας του Benlysta συγκριτικά με το 35,0 % της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, σε μία διάρκεια παρατήρησης 52 εβδομάδων (παρατηρηθείσα διαφορά θεραπείας = 18,0 %, λόγος κινδύνου = 0,36, 95 % CI: 0,15, 0,86). Αυτό ήταν σε συμφωνία με τα ευρήματα από τις κλινικές μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης σε ενήλικες.

Χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης του Νεανικού ΣΕΛ του Διεθνούς Οργανισμού Μελετών Παιδιατρικής Ρευματολογίας (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO)/Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR), μία υψηλότερη αναλογία παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν Benlysta παρουσίασαν βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Ποσοστό ανταπόκρισης κατά PRINTO/ACR την Εβδομάδα 52

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

¹ Οι πέντε συνιστώσες του PRINTO/ACR ήταν η εκατοστιαία μεταβολή την Εβδομάδα 52 στα εξής: Γενική Αξιολόγηση από τον Γονέα (Parent GA), PGA, βαθμολογία SELENA-SLEDAI, πρωτεϊνουρία 24-ώρου και βαθμολογία πεδίου σωματικής λειτουργικότητας στη Γενική Βασική Κλίμακα του Ερωτηματολογίου Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής (PedsQL GC).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η μελιμουμάμπη κατανεμήθηκε στους ιστούς με όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (V_{ss}) περίπου 5 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Μελέτη της νεφρίτιδας του λύκου

Διεξήχθη μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 224 ενήλικες ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg ενδοφλεβίως (Ημέρες 0, 14, 28 και εν συνεχεία κάθε 28 ημέρες για έως 104 εβδομάδες). Σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου, λόγω ενεργότητας της νεφρικής νόσου, η κάθαρση της μελιμουμάμπης ήταν αρχικά υψηλότερη σε σύγκριση με την κάθαρση που παρατηρήθηκε στις μελέτες του ΣΕΛ. Ωστόσο, μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας και καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης, η κάθαρση της μελιμουμάμπης και η έκθεση στην μελιμουμάμπη ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν Benlysta 10 mg/kg ενδοφλεβίως.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι βασίζονται σε επιμέρους εκτιμήσεις παραμέτρων από μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού 53 ασθενών από μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΕΛ. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg τις Ημέρες 0, 14 και 28, και στη συνέχεια σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων, η έκθεση στη μελιμουμάμπη ήταν παρόμοια ανάμεσα σε παιδιατρικούς και ενήλικες συμμετέχοντες με ΣΕΛ. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές των C_{max}, C_{min} και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 305 µg/mL, 42 µg/mL και 2.569 ημέρες•µg/mL στην ηλικιακή ομάδα 5 έως 11 ετών, και 317 µg/mL, 52 µg/mL και 3.126 ημέρες•µg/mL στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών (n = 43).

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

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μελιμουμάμπης. Κατά την κλινική ανάπτυξη, το Benlysta μελετήθηκε σε ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρική δυσλειτουργία (261 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 και < 60 mL/min, 14 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 και < 30 mL/min). Η μείωση της συστηματικής κάθαρσης, όπως εκτιμήθηκε με μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού για ασθενείς με τιμές που αντιστοιχούσαν στις μέσες τιμές κάθε σταδίου νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με ασθενείς με μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής (79,9 mL/min), ήταν 1,4 % για την ήπια (75 mL/min), 11,7 % για τη μέτρια

(45 mL/min) και 24,0 % για τη σοβαρή (22,5 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία. Αν και η πρωτεϊνουρία (≥ 2 g/ημέρα) αύξησε την κάθαρση μπελιμουμάμπης και η μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης μείωσε την κάθαρση μπελιμουμάμπης, οι επιδράσεις αυτές βρίσκονταν μέσα στο αναμενόμενο εύρος μεταβλητότητας. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

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

Σωματικό βάρος/Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

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

Μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια χορήγηση

ΣΕΛ

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

Νεφρίτιδα του λύκου

Μία έως 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 2 ενδοφλεβίων δόσεων, οι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που μεταβαίνουν από ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg σε υποδόρια χορήγηση 200 mg εβδομαδιαίως, προβλέπεται να έχουν μέσες συγκεντρώσεις μπελιμουμάμπης στον ορό παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως δόση 10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, με βάση τις προσομοιώσεις PK πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

μετά τη διακοπή της θεραπείας με μελιμουμάμπη σε περίπου 1 έτος μετά τον τοκετό στους ενηλίκους πιθήκους και στους 3 μήνες ζωής στα βρέφη. Τα επίπεδα IgM στα βρέφη που εκτέθηκαν σε μελιμουμάμπη ενδομητρίως επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα έως την ηλικία των 6 μηνών.

Η επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων εκτιμήθηκε στις 6μηνες τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων της μελιμουμάμπης, σε δόσεις έως και 50 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα σεξουαλικά ώριμων αρσενικών και θηλυκών ζώων. Μία ανεπίσημη εκτίμηση του έμμηνου κύκλου σε θηλυκά ζώα δεν έδειξε σχετιζόμενες με την μελιμουμάμπη μεταβολές.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

Το Benlysta δεν είναι συμβατό με 5 % γλυκόζη.

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια
5 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

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

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

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

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

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

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

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του 120 mg διαλύματος προς έγχυση

Ανασύσταση

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

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

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

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

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

Προστατεύσατε το ανασυσταθέν διάλυμα από το ηλιακό φως.

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

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

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

Αραιώση

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

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

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

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

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

Προετοιμασία του 400 mg διαλύματος προς έγχυση

Ανασύσταση

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

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

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

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

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

Προστατεύσατε το ανασυσταθέν διάλυμα από το ηλιακό φως.

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

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

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

Αραιώση

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

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

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

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

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

Τρόπος χορήγησης

Το Benlysta χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

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

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

Απόρριψη

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Η

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

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Το τυπωμένο φύλλο οδηγιών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναφέρει το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της συγκεκριμένης παρτίδας

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας(ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Ο ΚΑΚ θα παρέχει επίσης αναφορά δεδομένων από μία μακροχρόνια καταγραφή δεδομένων ασφαλείας, όπου όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται για τουλάχιστον 5 έτη, βάσει πρωτοκόλλου που συμφωνήθηκε με την CHMP. Η βάση δεδομένων ασφαλείας θα αξιολογήσει την επίπτωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος σε ασθενείς με συστηματικό ερυθριματώδη λύκο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και της PML επιλεγμένες σοβαρές ψυχιατρικές καταστάσεις και κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος που δεν οφείλεται σε μελάνωμα)</p>	<p>28 Φεβρουαρίου 2026</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
μπελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε 1 mL προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας περιέχει 200 mg μπελιμουμάμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης, περιέχει υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΙΕΣΤΕ ΕΔΩ ΓΙΑ ΑΝΟΙΓΜΑ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/003 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/11/700/004 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

benlysta pen

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – Πολυσυσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (3 συσκευασίες των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας) – με blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
μπελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης, περιέχει υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Πολυσυσκευασία: 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (3 κουτιά των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας)
Να μην διατίθενται ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

benlysta pen

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – Πολυσυσκευασία που περιέχει 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (3 συσκευασίες των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένα) – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
μπελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε 1 mL προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα περιέχει 200 mg μπελιμουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης, περιέχει υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα. Μέρος πολυσυσκευασίας.
Να μην διατίθενται ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

benlysta pen

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Benlysta 200 mg ένεση

μπελιμουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ(ΕΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
μπελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε 1 mL προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 200 mg μπελιμουμάμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 προγεμισμένη σύριγγα
4 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΙΕΣΤΕ ΕΔΩ ΓΙΑ ΑΝΟΙΓΜΑ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/006 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/11/700/007 4 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

benlysta syringe

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Benlysta 200 mg

μπελιμουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg μπελιμουμάμπης (80 mg/mL μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), κιτρικό νάτριο (E331), σακχαρόζη, πολυσορβικό 80

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραιώση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

μπελιμουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

120 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μπελιμουμάμπης (80 mg/mL μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), κιτρικό νάτριο (E331), σακχαρόζη, πολυσορβικό 80

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραιώση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/700/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

μπελιμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. στο τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
Οδηγίες βήμα προς βήμα για τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του

Το Benlysta ως υποδόρια ένεση είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λύκου (συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ΣΕΛ) σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), των οποίων η νόσος εξακολουθεί να είναι υψηλής ενεργότητας παρά την καθιερωμένη θεραπεία. Το Benlysta χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ενηλίκων με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (φλεγμονή των νεφρών που σχετίζεται με λύκο).

Ο λύκος είναι μία νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (το σύστημα που καταπολεμά τις λοιμώξεις) επιτίθεται στα ίδια σας τα κύτταρα και τους ιστούς, προκαλώντας φλεγμονή και οργανική βλάβη. Μπορεί να προσβάλλει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο του σώματος και πιστεύεται ότι περιλαμβάνει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β κύτταρα.

Το Benlysta περιέχει **μπελιμουμάμπη** (ένα μονοκλωνικό αντίσωμα). Μειώνει τον αριθμό των Β κυττάρων στο αίμα σας, εμποδίζοντας τη δράση της BLYS, μιας πρωτεΐνης που βοηθάει τα Β κύτταρα να ζήσουν περισσότερο και βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ανθρώπους με λύκο.

Το Benlysta θα σας δοθεί μαζί με τη συνήθη θεραπεία σας για τον λύκο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Μην χρησιμοποιήσετε το Benlysta

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη μελιμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

→ **Ελέγξτε το με τον γιατρό σας** εάν αυτό μπορεί να ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta:

- αν πάσχετε τώρα από κάποια λοίμωξη ή έχετε μακροχρόνια **λοιμώξη** ή αν παθαίνετε συχνά λοιμώξεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να λάβετε Benlysta
- αν σχεδιάζετε **να εμβολιαστείτε** ή αν εμβολιαστήκατε μέσα στις τελευταίες 30 ημέρες. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να γίνονται λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta
- αν ο λύκος έχει προσβάλλει το **νευρικό σας σύστημα**
- αν είστε **θετικοί στον HIV** ή έχετε **χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών**
- αν έχετε ή είχατε **ηπατίτιδα Β ή C**
- αν έχετε υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου** ή **μυελού των οστών** ή **βλαστικών κυττάρων**
- αν είχατε **καρκίνο**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για σας.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και προσπαθειών αυτοκτονίας συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αυτών των παθήσεων. Εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα συμπτώματα ανά πάσα στιγμή:

→ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.**

Αν αισθάνεστε κατάθλιψη ή έχετε σκέψεις να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε, ίσως σας φανεί χρήσιμο να το πείτε σε κάποιον συγγενή ή στενό φίλο και να τους ζητήσετε να διαβάσουν αυτό το φυλλάδιο. Μπορεί να τους ζητήσετε να σας πουν εάν ανησυχούν για αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά σας.

Προσέξτε για σημαντικά συμπτώματα

Οι άνθρωποι που παίρνουν φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης μίας σπάνιας αλλά σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης» στην παράγραφο 4 αυτού του φυλλαδίου.**

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας αυτού του φαρμάκου, εσείς και ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πρέπει να καταγράφετε τον αριθμό παρτίδας του Benlysta. Συνιστάται να σημειώσετε αυτή την πληροφορία σε περίπτωση που σας ζητηθεί στο μέλλον.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε το Benlysta ως υποδόρια ένεση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Benlysta

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε φαρμάκου που επηρεάζει τα Β κύτταρα (για τη θεραπεία του καρκίνου ή φλεγμονωδών νοσημάτων).

Η χρήση τέτοιων φαρμάκων σε συνδυασμό με Benlysta ενδέχεται να κάνει το ανοσοποιητικό σας σύστημα λιγότερο αποτελεσματικό. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης.

Κύηση και θηλασμός

Αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Το Benlysta συνήθως δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.

- Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή αν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Benlysta.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Benlysta, ενημερώστε το γιατρό σας.

Θηλασμός

- ➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Είναι πιθανό το Benlysta να μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για το εάν θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Benlysta για όσο διάστημα θηλάζετε ή εάν θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Benlysta ενδέχεται να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μειώσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Σημαντική πληροφορία για το περιεχόμενο του Benlysta

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, συνεπώς, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Benlysta θα πρέπει να χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα.

Πόσο να χρησιμοποιήσετε

Ενήλικες (18 ετών και άνω)

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (πλήρες περιεχόμενο μιας συσκευής τύπου πέννας) μία φορά την εβδομάδα.

Νεφρίτιδα του λύκου

Η συνιστώμενη δόση μπορεί να ποικίλει. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς, η οποία είναι:

- μία δόση των 200 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο μιας συσκευής τύπου πέννας) μία φορά την εβδομάδα.

ή

- μία δόση των 400 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο δύο συσκευών τύπου πέννας σε μία ημέρα) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο μιας συσκευής τύπου πέννας) μία φορά την εβδομάδα.

Αν θέλετε να αλλάξετε την ημέρα χορήγησης της δόσης

Πάρτε μία δόση τη νέα ημέρα (ακόμα και αν είναι νωρίτερα από μία εβδομάδα από την τελευταία δόση που πήρατε). Συνεχίστε με το νέο εβδομαδιαίο πρόγραμμα από εκείνη την ημέρα.

Χορήγηση του Benlysta με ένεση

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα δείξει σε σας ή τον φροντιστή σας πώς να κάνετε την ένεση του Benlysta. Η πρώτη σας ένεση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Benlysta θα επιβλέπεται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αφού εκπαιδευτείτε για το πώς να χρησιμοποιείτε την συσκευή τύπου πέννας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να αποφασίσει ότι μπορείτε να κάνετε μόνος σας την ένεση ή να την κάνει ο φροντιστής σας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας πει, επίσης, ποια σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να προσέχετε όταν χρησιμοποιείτε το Benlysta, επειδή μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε «Αλλεργικές αντιδράσεις» στη παράγραφο 4).

Κάνετε την ένεση του Benlysta κάτω από το δέρμα σας στην περιοχή της κοιλιάς σας (κοιλιακή χώρα) ή στο πάνω τμήμα του ποδιού σας (μηρός).

Η υποδόρια ένεση Benlysta δεν θα πρέπει να ενίεται μέσα σε φλέβα (ενδοφλεβίως).

Οδηγίες για τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας παρέχονται στο τέλος αυτού του φυλλαδίου.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Benlysta από την κανονική

Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, ο οποίος θα σας παρακολουθεί για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα εάν παραστεί ανάγκη. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους τη συσκευασία ή αυτό το φυλλάδιο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μετά συνεχίστε με το συνηθισμένο εβδομαδιαίο σας πρόγραμμα κανονικά ή ξεκινήστε ένα νέο εβδομαδιαίο πρόγραμμα αρχίζοντας από την ημέρα που κάνατε την ένεση που είχατε ξεχάσει.

Εάν διαπιστώσετε ότι έχετε ξεχάσει κάποια δόση ενώ είναι ώρα για την επόμενη δόση σας, τότε απλά πάρτε την επόμενη δόση όπως ήταν προγραμματισμένο.

Διακοπή της θεραπείας με Benlysta

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Benlysta.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και αυτές δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις - ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Το Benlysta μπορεί να προκαλέσει αντίδραση στην ένεση ή αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας).

Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα). Μπορεί περιστασιακά να είναι σοβαρές (όχι συχνές, που επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα), και θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι σοβαρές αντιδράσεις είναι πιο πιθανό να εμφανισθούν την ημέρα της

πρώτης ή δεύτερης θεραπείας με Benlysta, αλλά μπορεί και να καθυστερήσουν και να εμφανιστούν αρκετές ημέρες αργότερα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ή επισκεφθείτε το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης ή αντίδρασης σχετιζόμενης με την ένεση:

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας
- συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια
- εξάνθημα
- κνησμώδη εξογκώματα ή εξανθήματα

Σπανιότερα, μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν λιγότερο σοβαρές καθυστερημένες αντιδράσεις στο Benlysta, συνήθως 5-10 ημέρες μετά από μία ένεση. Αυτές περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, μυϊκούς πόνους, πονοκέφαλο ή πρήξιμο του προσώπου.

Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, ιδιαίτερα αν έχετε δύο ή περισσότερα από αυτά μαζί:

→ Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Λοιμώξεις

Το Benlysta μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και των αεραγωγών. Αυτές είναι πολύ συχνές και μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί σπάνια να προκαλέσουν θάνατο.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα λοίμωξης:

- πυρετό και/ή ρίγη
- βήχα, αναπνευστικά προβλήματα
- διάρροια, έμετο
- αίσθημα καύσους κατά την ούρηση, συχνή ούρηση
- ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

→ Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα, οι σκέψεις αυτοκτονίας και οι αποπειρες αυτοκτονίας μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα. Εάν αισθάνεστε κατάθλιψη, έχετε σκέψεις για να βλάψετε τον εαυτό σας ή άλλες δυσάρεστες σκέψεις ή εάν έχετε κατάθλιψη και παρατηρήσετε ότι αισθάνεστε χειρότερα ή εμφανίζετε νέα συμπτώματα:

→ Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.

Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης

Φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως το Benlysta, μπορεί να σας θέσουν σε υψηλότερο κίνδυνο για μία σπάνια αλλά σοβαρή και απειλητική για τη ζωή εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται *προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια* (PML).

Τα συμπτώματα της PML περιλαμβάνουν:

- απώλεια μνήμης
- δυσκολία στη σκέψη
- δυσκολία στην ομιλία ή στο περπάτημα
- απώλεια της όρασης

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή παρόμοιες ενοχλήσεις που να διαρκούν για αρκετές ημέρες.

Εάν είχατε ήδη αυτά τα συμπτώματα πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Benlysta:

- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε αλλαγές στα συμπτώματα αυτά.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- βακτηριακές λοιμώξεις (βλέπε «λοιμώξεις» παραπάνω)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** άτομα:

- υψηλή θερμοκρασία ή πυρετός
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, για παράδειγμα: εξάνθημα, κοκκινίλα, φαγούρα ή πρήξιμο του δέρματος στο σημείο που έγινε η ένεση του Benlysta
- κνησμάδες επηρμένο εξάνθημα (κνίδωση), δερματικό εξάνθημα
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (μπορεί να βρεθεί σε εξετάσεις αίματος)
- λοίμωξη στη μύτη, στο λαιμό ή στο στομάχι
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- ημικρανία
- αίσθημα ναυτίας, διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Benlysta μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μέγιστο διάστημα 12 ωρών – εφόσον προστατεύεται από το φως. Μόλις απομακρυνθεί από το ψυγείο, η συσκευή τύπου πένας **πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 12 ώρες ή να απορριφθεί**.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Benlysta

Η δραστική ουσία είναι η μελιμουμάμπη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας του 1 mL περιέχει 200 mg μελιμουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, γλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε «Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Benlysta» στη παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Benlysta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Benlysta παρέχεται ως 1 mL άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μιας χρήσης.

Διατίθεται σε συσκευασία της 1 ή των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας σε κάθε συσκευασία και σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (3 κουτιά των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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
Тел.: + 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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οδηγίες βήμα προς βήμα για τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας

Μία φορά την εβδομάδα

Ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο σωστής χρήσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας. Η μη τήρηση αυτών των οδηγιών ενδέχεται να επηρεάσει την καλή λειτουργία της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας. Θα πρέπει επίσης να εκπαιδευτείτε για το πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Το Benlysta προορίζεται για χρήση **μόνο κάτω από το δέρμα** (υποδόρια).

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας αυτού του φαρμάκου, εσείς και ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πρέπει να καταγράφετε τον αριθμό παρτίδας του Benlysta. Συνιστάται να σημειώσετε αυτή την πληροφορία σε περίπτωση που σας ζητηθεί στο μέλλον.

Αποθήκευση

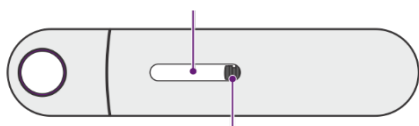
- Να το φυλάσσετε σε ψυγείο μέχρι 30 λεπτά πριν τη χρήση.
- Να το φυλάσσετε στο κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Να το φυλάσσετε σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- **Μην** το καταψύχετε.
- **Μην** το χρησιμοποιείτε αν μείνει σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 12 ώρες.

Προειδοποιήσεις

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.
- **Μην** μοιράζεστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Benlysta με άλλο άτομο.
- **Μην** την ανακινείτε.
- **Μην** τη χρησιμοποιήσετε αν πέσει πάνω σε σκληρή επιφάνεια.
- **Μην** αφαιρείτε το καπάκι του δακτυλίου παρά μόνο αμέσως πριν από την ένεση.

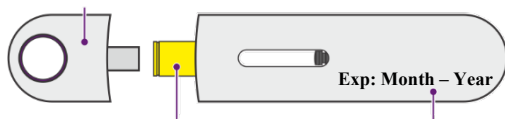
Μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Benlysta

Θυρίδα Ελέγχου



Γκρι πώμα

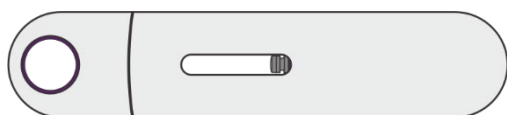
Κάλυμμα δακτυλίου



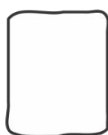
Χρυσό προστατευτικό βελόνας

Ημερομηνία λήξης βελόνας

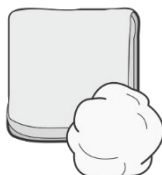
Υλικά που χρειάζεστε για την ένεση



Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Benlysta



Γάζα με οινόπνευμα
(δεν περιλαμβάνεται)



Γάζα ή βαμβάκι
(δεν περιλαμβάνεται)

1. Συγκεντρώστε και ελέγξτε τα υλικά που θα χρειαστείτε

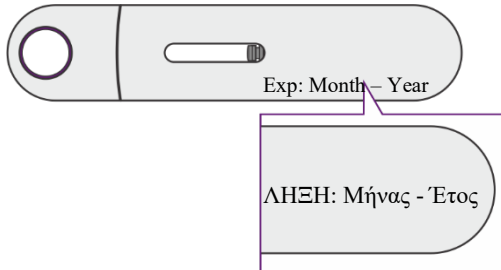
Συγκεντρώστε τα υλικά

- Βγάλτε από το ψυγείο ένα σφραγισμένο δίσκο που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Βρείτε μία άνετη, καλά φωτισμένη και καθαρή επιφάνεια και τοποθετήστε τα παρακάτω υλικά σε κοντινή απόσταση:
 - προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Benlysta
 - γάζα με οινόπνευμα (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
 - γάζα ή βαμβάκι (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
 - δοχείο με στεγανό καπάκι για την απόρριψη της πέννας (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία).
- **Μην** κάνετε την ένεση εάν δεν έχετε όλα τα αναγραφόμενα υλικά.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Τραβήξτε προς τα πίσω τη μεμβράνη του δίσκου και αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. (Εικόνα 1)

Εικόνα 1



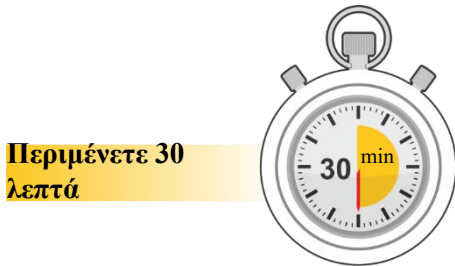
- Μην το χρησιμοποιείτε αν η ημερομηνία λήξης έχει περάσει.

2. Προετοιμάστε και ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

- Αφήστε τη συσκευή τύπου πένα σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. (Εικόνα 2). Η ένεση κρύου Benlysta μπορεί να διαρκέσει περισσότερο και μπορεί να είναι δυσάρεστη.

Εικόνα 2



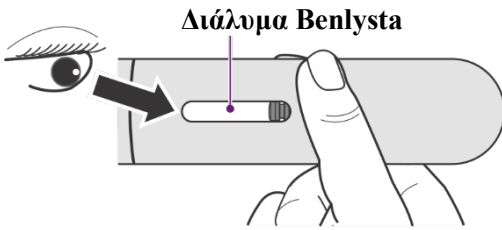
- Μην ζεσταίνετε τη συσκευή τύπου πένα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Για παράδειγμα, μην τη ζεσταίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων, σε ζεστό νερό ή με άμεση έκθεση στο ηλιακό φως.
- Μην αφαιρείτε το καπάκι του δακτυλίου κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.

Ελέγξτε το διάλυμα Benlysta

- Κοιτάξτε στη θυρίδα ελέγχου για να βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα Benlysta είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. (Εικόνα 3)

Είναι φυσιολογικό να βλέπετε μία ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα στο διάλυμα.

Εικόνα 3



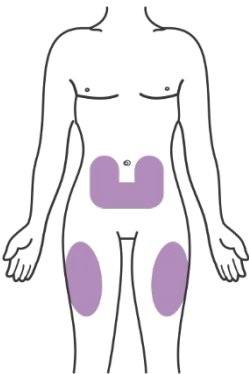
- **Μην** το χρησιμοποιήσετε εάν το διάλυμα φαίνεται θολό, αποχρωματισμένο ή έχει σωματίδια.

3. Επιλέξτε και καθαρίστε το σημείο της ένεσης

Επιλέξτε το σημείο της ένεσης

- Επιλέξτε ένα σημείο για την ένεση (κοιλιά ή μηρό) όπως φαίνεται στην *Εικόνα 4*.

Εικόνα 4

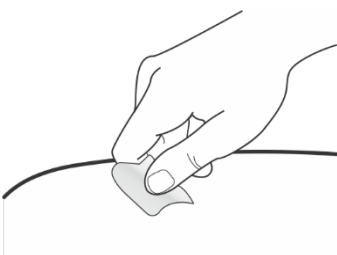


- Εάν χρειάζεστε 2 ενέσεις για να συμπληρωθεί η δόση σας, αφήστε απόσταση τουλάχιστον 5 cm μεταξύ των ενέσεων εάν χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή.
- **Μην** κάνετε ένεση στο ίδιο ακριβώς σημείο κάθε φορά. Αυτό είναι για να αποφεύγεται η σκλήρυνση του δέρματος.
- **Μην** κάνετε ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα είναι μαλακό, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό.
- **Μην** κάνετε ένεση σε απόσταση 5 εκατοστών από τον ομφαλό.

Καθαρίστε το σημείο της ένεσης

- Πλύνετε τα χέρια σας.
- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης σκουπίζοντάς το με μία γάζα με οινόπνευμα (*Εικόνα 5*). Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει στον αέρα.

Εικόνα 5



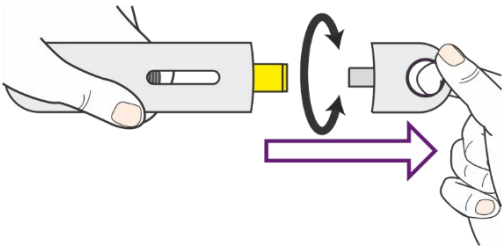
➔ Μην αγγίζετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

4. Προετοιμαστείτε για την ένεση

Αφαιρέστε το καπάκι του δακτυλίου.

- Μην αφαιρείτε το καπάκι του δακτυλίου παρά μόνο αμέσως πριν από την ένεση.
- Αφαιρέστε το καπάκι του δακτυλίου τραβώντας το ή στρέφοντάς το. Το καπάκι του δακτυλίου μπορεί να στρίψει είτε δεξιόστροφα είτε αριστερόστροφα. (Εικόνα 6)

Εικόνα 6

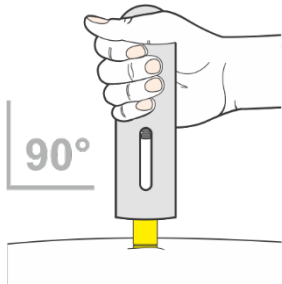


- Μην τοποθετείτε το καπάκι του δακτυλίου πίσω στη συσκευή τύπου πέννας.

Τοποθετήστε τη συσκευή τύπου πέννας

- Κρατήστε τη συσκευή τύπου πέννας άνετα, έτσι ώστε να μπορείτε να βλέπετε τη θυρίδα ελέγχου. Αυτό είναι σημαντικό για να μπορείτε να επιβεβαιώσετε τη λήψη μιας πλήρους δόσης. (Εικόνα 7)

Εικόνα 7



- Αν χρειαστεί, σταθεροποιήστε το σημείο της ένεσης τραβώντας ή τεντώνοντας το δέρμα.
- Τοποθετήστε τη συσκευή τύπου πέννας κατευθείαν πάνω στο σημείο της ένεσης (υπό γωνία 90°). Βεβαιωθείτε ότι το χρυσό προστατευτικό της βελόνας είναι επίπεδο πάνω στο δέρμα.

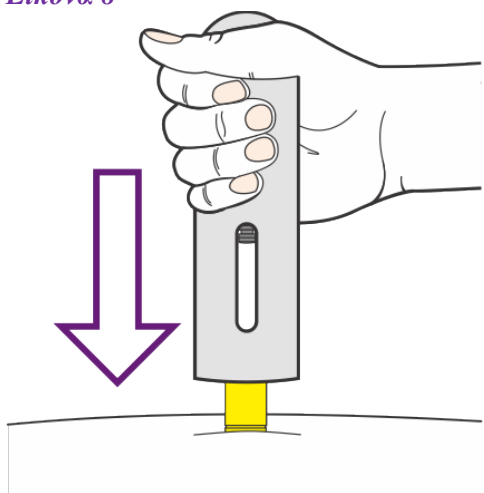
5. Κάνετε την ένεση του Benlysta

Ξεκινήστε την ένεση

- Πιέστε σταθερά πάνω στο σημείο της ένεσης τη συσκευή τύπου πέννας μέχρι κάτω και κρατήστε τη στη θέση της. (Εικόνα 8)

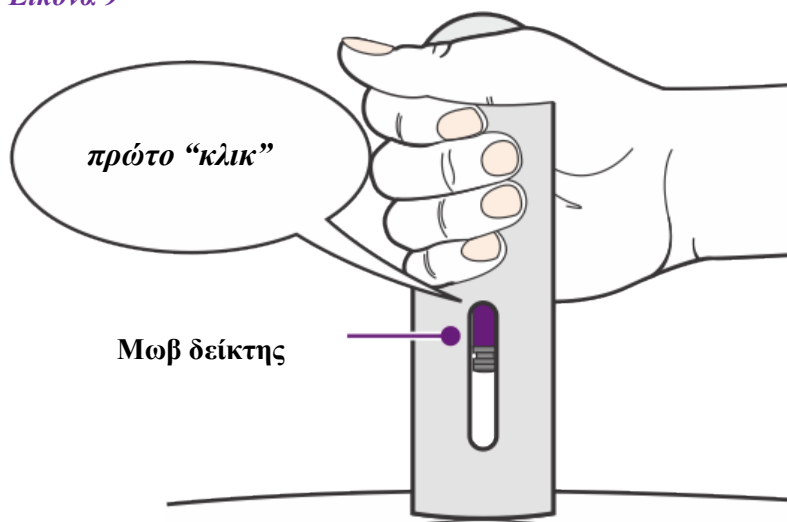
Αυτό θα εισαγάγει τη βελόνα και θα ξεκινήσει την ένεση.

Εικόνα 8



Μπορεί να ακούσετε ένα πρώτο "κλικ" στην αρχή της ένεσης. Μέσα από τη θυρίδα ελέγχου, θα δείτε ότι ο μωβ δείκτης αρχίζει να κινείται. (Εικόνα 9)

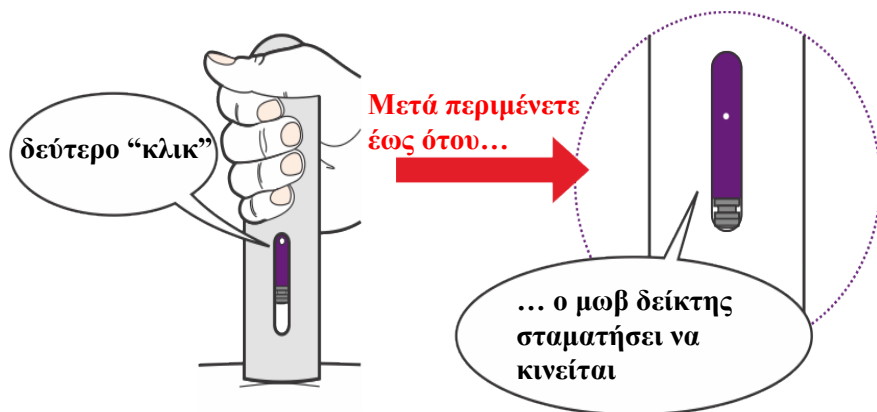
Εικόνα 9



Ολοκληρώστε την ένεση

Συνεχίστε να κρατάτε τη συσκευή τύπου πένας κάτω έως ότου ο μωβ δείκτης σταματήσει να κινείται. Μπορεί να ακούσετε ένα δεύτερο "κλικ" λίγα δευτερόλεπτα πριν ο μωβ δείκτης σταματήσει να κινείται. (Εικόνα 10)

Εικόνα 10



Η ένεση μπορεί να χρειαστεί έως και 15 δευτερόλεπτα για να ολοκληρωθεί.

- Όταν ολοκληρωθεί η ένεση, ανασηκώστε τη συσκευή τύπου πέννας από το σημείο της ένεσης.

6. Απορρίψτε και ελέγξτε

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πέννας

- Μην τοποθετείτε το καπάκι του δακτυλίου πίσω στη συσκευή τύπου πέννας.
- Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πέννας και το καπάκι του δακτυλίου σε ένα δοχείο με καπάκι στεγανής τοποθέτησης.
- Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη μιας χρησιμοποιημένης συσκευής τύπου πέννας ή ενός δοχείου χρησιμοποιημένων συσκευών τύπου πέννας.
- **Μην** ανακυκλώνετε και μην πετάτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πέννας ή το δοχείο χρησιμοποιημένων συσκευών τύπου πέννας στα οικιακά απορρίμματα.

Ελέγξτε το σημείο της ένεσης

Μπορεί να υπάρχει μια μικρή ποσότητα αίματος στο σημείο της ένεσης.

- Αν χρειαστεί, πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Benlysta 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

μπελιμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. στο τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
Οδηγίες βήμα προς βήμα για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του

Το Benlysta ως υποδόρια ένεση είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λύκου (συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ΣΕΛ) σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), των οποίων η νόσος εξακολουθεί να είναι υψηλής ενεργότητας παρά την καθιερωμένη θεραπεία. Το Benlysta χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ενηλίκων με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (φλεγμονή των νεφρών που σχετίζεται με λύκο).

Ο λύκος είναι μία νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (το σύστημα που καταπολεμά τις λοιμώξεις) επιτίθεται στα ίδια σας τα κύτταρα και τους ιστούς, προκαλώντας φλεγμονή και οργανική βλάβη. Μπορεί να προσβάλλει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο του σώματος και πιστεύεται ότι περιλαμβάνει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β κύτταρα.

Το Benlysta περιέχει **μπελιμουμάμπη** (ένα μονοκλωνικό αντίσωμα). Μειώνει τον αριθμό των Β κυττάρων στο αίμα σας, εμποδίζοντας τη δράση της BLYS, μιας πρωτεΐνης που βοηθάει τα Β κύτταρα να ζήσουν περισσότερο και βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ανθρώπους με λύκο.

Το Benlysta θα σας δοθεί μαζί με τη συνήθη θεραπεία σας για τον λύκο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Μην χρησιμοποιήσετε το Benlysta

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη μελιμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

→ **Ελέγξτε το με τον γιατρό σας** εάν αυτό μπορεί να ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Benlysta

- αν πάσχετε τώρα από κάποια λοίμωξη ή έχετε μακροχρόνια **λοίμωξη** ή αν παθαίνετε συχνά λοιμώξεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να λάβετε Benlysta
- αν σχεδιάζετε **να εμβολιαστείτε** ή αν εμβολιαστήκατε μέσα στις τελευταίες 30 ημέρες. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να γίνονται λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια θεραπείας με Benlysta
- αν ο λύκος έχει προσβάλλει **το νευρικό σας σύστημα**
- αν είστε **θετικοί για τον HIV** ή έχετε **χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών**
- αν έχετε ή είχατε **ηπατίτιδα Β ή C**
- αν έχετε υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου** ή **μυελού των οστών** ή **βλαστικών κυττάρων**
- αν είχατε **καρκίνο**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για σας.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αυτών των παθήσεων. Εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα συμπτώματα ανά πάσα στιγμή:

→ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.**

Αν αισθάνεστε κατάθλιψη ή έχετε σκέψεις να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε, ίσως σας φανεί χρήσιμο να το πείτε σε κάποιον συγγενή ή στενό φίλο και να τους ζητήσετε να διαβάσουν αυτό το φυλλάδιο. Μπορεί να τους ζητήσετε να σας πουν εάν ανησυχούν για αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά σας.

Προσέξτε για σημαντικά συμπτώματα

Οι άνθρωποι που παίρνουν φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης μίας σπάνιας αλλά σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης» στην παράγραφο 4 αυτού του φυλλαδίου.**

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας αυτού του φαρμάκου, εσείς και ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πρέπει να καταγράφετε τον αριθμό παρτίδας του Benlysta. Συνιστάται να σημειώσετε αυτή την πληροφορία σε περίπτωση που σας ζητηθεί στο μέλλον.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε το Benlysta ως υποδόρια ένεση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Benlysta

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε φαρμάκου που επηρεάζει τα Β κύτταρα (για τη θεραπεία του καρκίνου ή φλεγμονωδών νοσημάτων).

Η χρήση τέτοιων φαρμάκων σε συνδυασμό με Benlysta ενδέχεται να κάνει το ανοσοποιητικό σας σύστημα λιγότερο αποτελεσματικό. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης.

Κύηση και θηλασμός

Αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Το Benlysta συνήθως δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Benlysta.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Benlysta, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Θηλασμός

- ➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Είναι πιθανό το Benlysta να μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Benlysta όσο θηλάζετε ή εάν πρέπει να διακόψετε το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Benlysta ενδέχεται να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μειώσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Σημαντική πληροφορία για το περιεχόμενο του Benlysta

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, συνεπώς, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Benlysta θα πρέπει να χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα.

Πόσο να χρησιμοποιήσετε

Ενήλικες (18 ετών και άνω)

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (πλήρες περιεχόμενο μιας σύριγγας) μία φορά την εβδομάδα.

Νεφρίτιδα του λύκου

Η συνιστώμενη δόση μπορεί να ποικίλει. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς, η οποία είναι:

- μία δόση των 200 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο μιας σύριγγας) μία φορά την εβδομάδα.

ή

- μία δόση των 400 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο δύο συρίγγων σε μία ημέρα) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (ολόκληρο το περιεχόμενο μιας σύριγγας) μία φορά την εβδομάδα.

Αν θέλετε να αλλάξετε την ημέρα χορήγησης της δόσης

Πάρτε μια δόση τη νέα ημέρα (ακόμα και αν είναι νωρίτερα από μια εβδομάδα από την τελευταία δόση που πήρατε). Συνεχίστε με το νέο εβδομαδιαίο πρόγραμμα από εκείνη την ημέρα.

Χορήγηση του Benlysta με ένεση

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα δείξει σε εσάς ή τον φροντιστή σας πώς να κάνετε την ένεση του Benlysta. Η πρώτη σας ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα Benlysta θα επιβλέπεται από τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αφού εκπαιδευτείτε για το πώς να χρησιμοποιείτε την σύριγγα, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να αποφασίσει ότι μπορείτε να κάνετε μόνος σας την ένεση ή να την κάνει ο φροντιστής σας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας πει, επίσης ποια σημεία και συμπτώματα πρέπει να προσέξετε όταν χρησιμοποιείτε το Benlysta, επειδή μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε «Αλλεργικές αντιδράσεις» στη παράγραφο 4).

Κάνετε την ένεση του Benlysta κάτω από το δέρμα σας στην περιοχή της κοιλιάς σας (κοιλιακή χώρα) ή στο πάνω τμήμα του ποδιού σας (μηρός).

Η υποδόρια ένεση Benlysta δεν πρέπει να ενίεται σε φλέβα (ενδοφλεβίως).

Οδηγίες για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας παρέχονται στο τέλος αυτού του φυλλαδίου

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Benlysta από την κανονική

Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, ο οποίος θα σας παρακολουθεί για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα, εάν παραστεί ανάγκη. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους τη συσκευασία ή αυτό το φυλλάδιο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μετά συνεχίστε με το συνηθισμένο εβδομαδιαίο σας πρόγραμμα κανονικά ή ξεκινήστε ένα νέο εβδομαδιαίο πρόγραμμα αρχίζοντας από την ημέρα που κάνατε την ένεση που είχατε ξεχάσει.

Εάν διαπιστώσετε ότι έχετε ξεχάσει κάποια δόση ενώ είναι ώρα για την επόμενη δόση σας, τότε απλά πάρτε την επόμενη δόση όπως ήταν προγραμματισμένο.

Διακοπή της θεραπείας με Benlysta

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Benlysta.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις - ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Το Benlysta μπορεί να προκαλέσει αντίδραση στην ένεση ή αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας).

Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα). Μπορεί περιστασιακά να είναι σοβαρές (όχι συχνές, που επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα) και θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι σοβαρές αντιδράσεις είναι πιο πιθανό να εμφανισθούν την ημέρα της

πρώτης ή δεύτερης θεραπείας με Benlysta, αλλά μπορεί να καθυστερήσουν και να εμφανιστούν αρκετές ημέρες αργότερα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ή επισκεφθείτε το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης ή αντίδρασης σχετιζόμενης με την ένεση:

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας
- συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια
- εξάνθημα
- κνησμώδη εξογκώματα ή εξανθήματα

Σπανιότερα, μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν λιγότερο σοβαρές καθυστερημένες αντιδράσεις στο Benlysta, συνήθως 5-10 ημέρες μετά από μία ένεση. Αυτές περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, μυϊκούς πόνους, πονοκέφαλο ή πρήξιμο του προσώπου.

Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, ιδιαίτερα αν έχετε δύο ή περισσότερα από αυτά μαζί:

→ Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Λοιμώξεις

Το Benlysta μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο σε λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και των αεραγωγών. Αυτές είναι πολύ συχνές και μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί σπάνια να προκαλέσουν θάνατο.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα λοίμωξης:

- πυρετό και/ή ρίγη
- βήχα, αναπνευστικά προβλήματα
- διάρροια, έμετο
- αίσθημα καύσους κατά την ούρηση, συχνή ούρηση
- ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

→ Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα, οι σκέψεις αυτοκτονίας και οι απόπειρες αυτοκτονίας μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα. Εάν αισθάνεστε κατάθλιψη, έχετε σκέψεις για να βλάψετε τον εαυτό σας ή άλλες δυσάρεστες σκέψεις ή εάν έχετε κατάθλιψη και παρατηρήσετε ότι αισθάνεστε χειρότερα ή εμφανίζετε νέα συμπτώματα:

→ Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.

Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης

Φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως το Benlysta, μπορεί να σας θέσουν σε υψηλότερο κίνδυνο για μία σπάνια αλλά σοβαρή και απειλητική για τη ζωή εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται *προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια* (PML).

Τα συμπτώματα της PML περιλαμβάνουν:

- απώλεια μνήμης
- δυσκολία στη σκέψη
- δυσκολία στην ομιλία ή στο περπάτημα
- απώλεια της όρασης

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή παρόμοιες ενοχλήσεις που να διαρκούν για αρκετές ημέρες.

Εάν είχατε ήδη αυτά τα συμπτώματα πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Benlysta:

- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε αλλαγές στα συμπτώματα αυτά.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- βακτηριακές λοιμώξεις (βλέπε λοιμώξεις παραπάνω)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** άτομα:

- υψηλή θερμοκρασία ή πυρετός
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, για παράδειγμα: εξάνθημα, κοκκινίλα, φαγούρα ή πρήξιμο του δέρματος στο σημείο που έγινε η ένεση του Benlysta.
- κνησμάδες επηρμένο εξάνθημα (κνίδωση), δερματικό εξάνθημα
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (μπορεί να βρεθεί σε εξετάσεις αίματος)
- λοίμωξη στη μύτη, στο λαιμό ή στο στομάχι
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- ημικρανία
- αίσθημα ναυτίας, διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μία προγεμισμένη σύριγγα Benlysta μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μέγιστο διάστημα 12 ωρών – εφόσον προστατεύεται από το φως. Μόλις απομακρυνθεί από το ψυγείο, η σύριγγα **πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 12 ώρες ή να απορριφθεί**.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Benlysta

Η δραστική ουσία είναι η μελιμουμάμπη.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 mL περιέχει 200 mg μελιμουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι υδροχλωρική αργινίνη, ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσεις. Βλέπε «Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Benlysta» στη παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Benlysta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Benlysta παρέχεται ως 1 mL άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με καπάκι βελόνας μιας χρήσης.

Διατίθεται σε συσκευασία της 1 ή 4 προγεμισμένων συρίγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οδηγίες βήμα προς βήμα για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας

Μία φορά την εβδομάδα

Ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο σωστής χρήσης της προγεμισμένης σύριγγας. Η μη τήρηση αυτών των οδηγιών ενδέχεται να επηρεάσει την καλή λειτουργία της προγεμισμένης σύριγγας. Θα πρέπει επίσης να εκπαιδευτείτε για το πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα.

Το Benlysta προορίζεται για χρήση **μόνο κάτω από το δέρμα** (υποδόρια).

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας αυτού του φαρμάκου, εσείς και ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πρέπει να καταγράφετε τον αριθμό παρτίδας του Benlysta. Συνιστάται να σημειώσετε αυτή την πληροφορία σε περίπτωση που σας ζητηθεί στο μέλλον.

Αποθήκευση

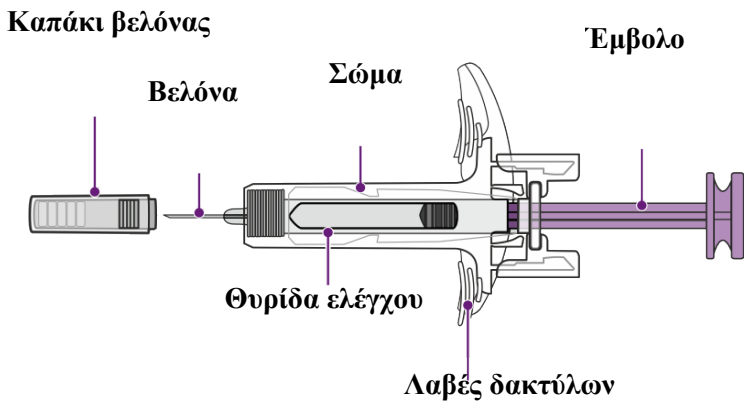
- Να το φυλάσσετε σε ψυγείο μέχρι 30 λεπτά πριν τη χρήση.
- Να το φυλάσσετε στο κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Να το φυλάσσετε σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- **Μην** το καταψύχετε.
- **Μην** το χρησιμοποιείτε αν μείνει σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 12 ώρες.

Προειδοποιήσεις

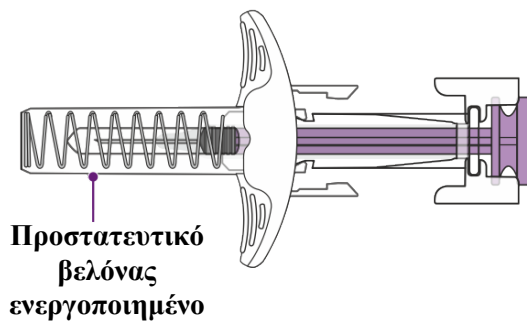
- Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.
- **Μην** μοιράζεστε την προγεμισμένη σύριγγα Benlysta με άλλο άτομο.
- **Μην** την ανακινείτε.
- **Μην** τη χρησιμοποιήσετε αν πέσει πάνω σε σκληρή επιφάνεια.
- **Μην** αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας παρά μόνο πριν από την ένεση.

Μέρη της προγεμισμένης σύριγγας Benlysta

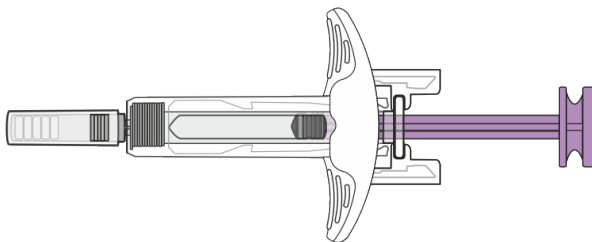
Πριν τη χρήση



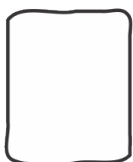
Μετά τη χρήση — η βελόνα καλύπτεται από το προστατευτικό της βελόνας



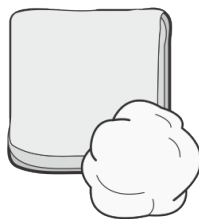
Τι χρειάζεστε για την ένεση



Προγεμισμένη σύριγγα Benlysta



Γάζα με οινόπνευμα
(δεν περιλαμβάνεται)



Γάζα ή βαμβάκι
(δεν περιλαμβάνεται)

1. Συγκεντρώστε και ελέγξτε τα υλικά που θα χρειαστείτε

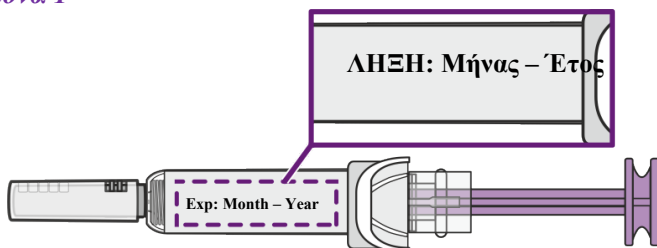
Συγκεντρώστε τα υλικά

- Βγάλτε από το ψυγείο ένα σφραγισμένο δίσκο που περιέχει μια προγεμισμένη σύριγγα.
- Βρείτε μία άνετη, καλά φωτισμένη και καθαρή επιφάνεια και τοποθετήστε τα παρακάτω υλικά σε κοντινή απόσταση:
 - προγεμισμένη σύριγγα Benlysta
 - γάζα με οινόπνευμα (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
 - γάζα ή βαμβάκι (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
 - δοχείο με στεγανό καπάκι για την απόρριψη της σύριγγας (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία).
- **Μην** κάνετε την ένεση εάν δεν έχετε όλα τα αναγραφόμενα υλικά.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Τραβήξτε προς τα πίσω τη μεμβράνη του δίσκου και αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα πιάνοντας τη μέση του σώματος.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη σύριγγα. (Εικόνα 1)

Εικόνα 1



- **Μην** τη χρησιμοποιείτε αν η ημερομηνία λήξης έχει περάσει.

2. Προετοιμάστε και ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα

Αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

- Αφήστε τη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. (Εικόνα 2). Η ένεση κρύου Benlysta μπορεί να διαρκέσει περισσότερο και μπορεί να είναι δυσάρεστη.

Εικόνα 2



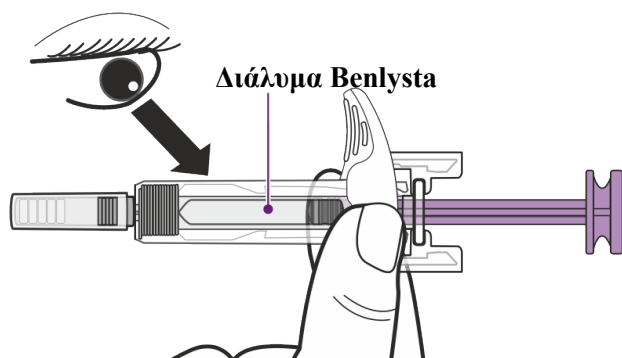
- **Μην** ζεσταίνετε τη σύριγγα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Για παράδειγμα, μην τη ζεσταίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων, σε ζεστό νερό ή με άμεση έκθεση στο ηλιακό φως.
- **Μην** αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.

Ελέγξτε το διάλυμα Benlysta

- Κοιτάξτε στη θυρίδα ελέγχου για να βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα Benlysta είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. (*Εικόνα 3*)

Είναι φυσιολογικό να βλέπετε μία ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα στο διάλυμα.

Εικόνα 3



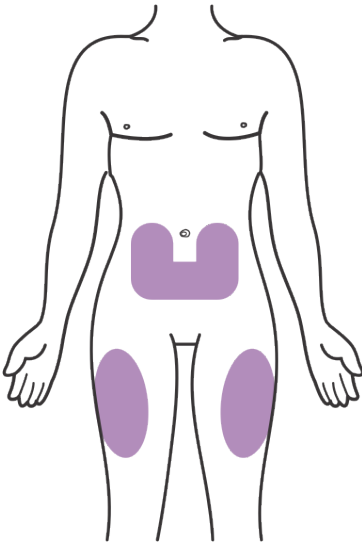
- **Μην** το χρησιμοποιήσετε εάν το διάλυμα φαίνεται θολό, αποχρωματισμένο ή έχει σωματίδια.

3. Επιλέξτε και καθαρίστε το σημείο της ένεσης

Επιλέξτε το σημείο της ένεσης

- Επιλέξτε ένα σημείο για την ένεση (κοιλιά ή μηρό) όπως φαίνεται στην *Εικόνα 4*.

Εικόνα 4

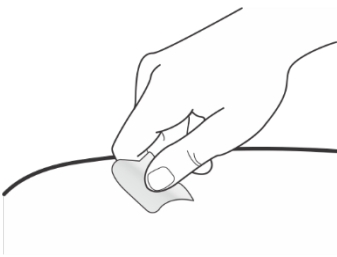


- Εάν χρειάζεστε 2 ενέσεις για να συμπληρωθεί η δόση σας, αφήστε απόσταση τουλάχιστον 5 cm μεταξύ των ενέσεων εάν χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή.
- **Μην** κάνετε ένεση στο ίδιο ακριβώς σημείο κάθε φορά. Αυτό είναι για να αποφεύγεται η σκλήρυνση του δέρματος.
- **Μην** κάνετε ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα είναι μαλακό, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό.
- **Μην** κάνετε ένεση σε απόσταση 5 εκατοστών από τον ομφαλό.

Καθαρίστε το σημείο της ένεσης

- Πλύνετε τα χέρια σας.
- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης σκουπίζοντάς το με μία γάζα με οινόπνευμα (*Εικόνα 5*). Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει στον αέρα.

Εικόνα 5

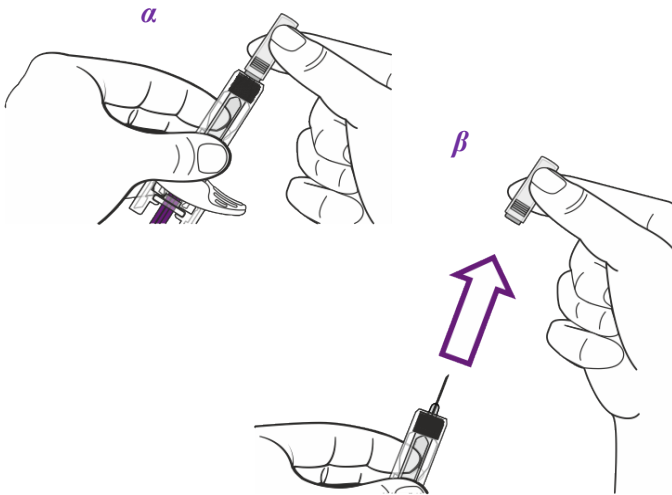


- **Μην** αγγίζετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

4. Προετοιμαστείτε για την ένεση

- **Μην** αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας παρά μόνο αμέσως πριν από την ένεση.
- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα και με τη βελόνα στραμμένη μακριά από σας. (*Εικόνα 6α*)
- Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω. (*Εικόνα 6β*)

Εικόνα 6



Μπορεί να δείτε μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.

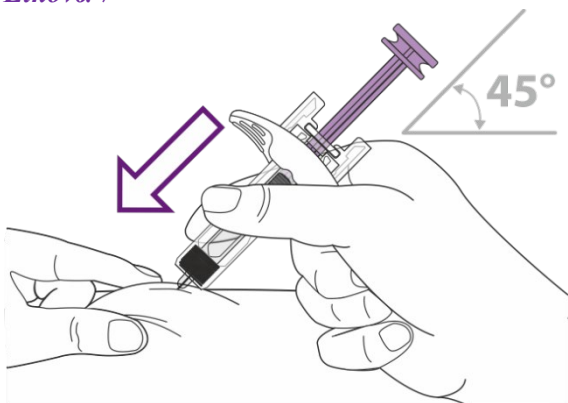
- **Μην** αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει οποιαδήποτε επιφάνεια.
- **Μην** απομακρύνετε τυχόν φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα.
- **Μην** τοποθετήσετε το καπάκι της βελόνας πίσω στη σύριγγα.

5. Κάνετε την ένεση του Benlysta

Τοποθετήστε τη βελόνα

- Κρατήστε τη σύριγγα στο ένα χέρι.
- Χρησιμοποιήστε το ελεύθερο χέρι για να ανασηκώσετε απαλά το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης. (Εικόνα 7)
- Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στην ανασηκωμένη περιοχή του δέρματος υπό μία ελαφριά γωνία (45°), με μία απότομη κίνηση.

Εικόνα 7



- Αφού ολοκληρωθεί η εισαγωγή της βελόνας, απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.

Ολοκληρώστε την ένεση

- Πιέστε το έμβολο προς τα κάτω μέχρι να ενεθεί όλο το διάλυμα. (Εικόνα 8)

Εικόνα 8



Κρατώντας τη σύριγγα, σιγά-σιγά μετακινήστε τον αντίχειρα προς τα πίσω, επιτρέποντας στο έμβολο να σηκωθεί (Εικόνα 9). Η βελόνα θα σηκωθεί αυτόματα μέσα στο προστατευτικό της βελόνας.

Εικόνα 9



6. Απορρίψτε και επιθεωρήστε

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα

- Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και το καπάκι της βελόνας σε ένα δοχείο με καπάκι στεγανής τοποθέτησης.
- Ζητήστε από τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη μιας χρησιμοποιημένης σύριγγας ή ενός δοχείου χρησιμοποιημένων συρίγγων.
- **Μην** ανακυκλώνετε και μην πετάτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα ή το δοχείο χρησιμοποιημένων συρίγγων στα οικιακά απορρίμματα.

Ελέγξτε το σημείο της ένεσης

Μπορεί να υπάρχει μία μικρή ποσότητα αίματος στο σημείο της ένεσης.

- Αν χρειαστεί, πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

μπελιμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. στο τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Benlysta
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Benlysta και ποια είναι η χρήση του

Το Benlysta ως έγχυση είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λύκου (συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ΣΕΛ) σε ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 5 ετών και άνω), των οποίων η νόσος εξακολουθεί να είναι υψηλής ενεργότητας παρά την καθιερωμένη θεραπεία. Το Benlysta χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ενηλίκων (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου (φλεγμονή των νεφρών που σχετίζεται με λύκο).

Ο λύκος είναι μία νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (το σύστημα που καταπολεμά τις λοιμώξεις) επιτίθεται στα ίδια σας τα κύτταρα και τους ιστούς, προκαλώντας φλεγμονή και οργανική βλάβη. Μπορεί να προσβάλλει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο του σώματος και πιστεύεται ότι περιλαμβάνει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β κύτταρα.

Το Benlysta περιέχει μπελιμουμάμπη (ένα μονοκλωνικό αντίσωμα). Μειώνει τον αριθμό των Β κυττάρων στο αίμα σας, εμποδίζοντας τη δράση της BLyS, μιας πρωτεΐνης που βοηθάει τα Β κύτταρα να ζήσουν περισσότερο και βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ανθρώπους με λύκο.

Το Benlysta θα σας δοθεί μαζί με τη συνήθη θεραπεία σας για τον λύκο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Benlysta

Μην πάρετε το Benlysta

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη μπελιμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

➔ **Ελέγξτε το με τον γιατρό σας** εάν αυτό μπορεί να ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Benlysta

- αν πάσχετε τώρα από κάποια λοίμωξη ή έχετε μακροχρόνια **λοίμωξη** ή αν παθαίνετε συχνά λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να λάβετε Benlysta.
- αν σχεδιάζετε να **εμβολιαστείτε** ή αν εμβολιαστήκατε μέσα στις τελευταίες 30 ημέρες. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να γίνονται λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια θεραπείας με Benlysta.
- αν ο λύκος έχει προσβάλλει το **νευρικό σας σύστημα**
- αν είστε **θετικοί για τον HIV** ή έχετε **χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών**
- αν έχετε ή είχατε **ηπατίτιδα Β ή C**
- αν έχετε υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου** ή **μυελού των οστών** ή **βλαστικών κυττάρων**
- αν είχατε **καρκίνο**

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για σας.

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αυτών των παθήσεων. Εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα συμπτώματα ανά πάσα στιγμή:

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.**

Αν αισθάνεστε κατάθλιψη ή έχετε σκέψεις να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε, ίσως σας φανεί χρήσιμο να το πείτε σε κάποιον συγγενή ή στενό φίλο και να τους ζητήσετε να διαβάσουν αυτό το φυλλάδιο. Μπορεί να τους ζητήσετε να σας πουν εάν ανησυχούν για αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά σας.

Προσέξτε για σημαντικά συμπτώματα

Οι άνθρωποι που παίρνουν φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης μίας σπάνιας αλλά σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης» στην παράγραφο 4 αυτού του φυλλαδίου.**

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας αυτού του φαρμάκου, ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πρέπει να καταγράφει τον αριθμό παρτίδας του Benlysta στον ιατρικό σας φάκελο. Μπορεί επίσης να επιθυμείτε να σημειώσετε αυτή την πληροφορία σε περίπτωση που σας ζητηθεί στο μέλλον.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε:

- παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών με ΣΕΛ
- παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου

Άλλα φάρμακα και Benlysta

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε φαρμάκου που επηρεάζει τα Β κύτταρα (για τη θεραπεία του καρκίνου ή των φλεγμονωδών παθήσεων).

Η χρήση τέτοιων φαρμάκων σε συνδυασμό με Benlysta ενδέχεται να κάνει το ανοσοποιητικό σας σύστημα λιγότερο αποτελεσματικό. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης.

Κύηση και θηλασμός

Αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Το Benlysta συνήθως δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορείτε να λάβετε το Benlysta. **Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Benlysta, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Θηλασμός

- ➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Είναι πιθανό το Benlysta να μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για το εάν θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Benlysta για όσο διάστημα θηλάζετε ή εάν θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Benlysta ενδέχεται να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μειώσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Σημαντική πληροφορία για το περιεχόμενο του Benlysta

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, συνεπώς, είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benlysta

Το Benlysta χορηγείται μέσω ενστάλαξης σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) από νοσοκόμο ή γιατρό σε διάστημα μίας ώρας.

Ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 5 ετών και άνω)

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την κατάλληλη δόση, ανάλογα με το σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg για κάθε κιλό (kg) του σωματικού σας βάρους.

Συνήθως, λαμβάνετε το Benlysta την πρώτη ημέρα θεραπείας και μετά ξανά σε 14 και 28 ημέρες. Στη συνέχεια, το Benlysta χορηγείται συνήθως κάθε 4 εβδομάδες.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από μία έγχυση

Πριν τη λήψη του Benlysta, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας δώσει φάρμακα που θα σας βοηθήσουν να μειωθούν τυχόν αντιδράσεις έγχυσης. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντισταμινικά, καθώς και κάποιο φάρμακο για την πρόληψη εμφάνισης πυρετού. Θα ελέγχετε προσεκτικά και εάν εμφανίσετε τυχόν αντιδράσεις, αυτές θα αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

Διακοπή της θεραπείας με Benlysta

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε Benlysta.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις - ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Το Benlysta μπορεί να προκαλέσει αντίδραση στην έγχυση ή αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας).

Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα). Μπορεί περιστασιακά να είναι σοβαρές (όχι συχνές, που επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα) και θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι σοβαρές αντιδράσεις είναι πιο πιθανές να εμφανισθούν την ημέρα της πρώτης ή δεύτερης θεραπείας με Benlysta, αλλά μπορεί να καθυστερήσουν και να εμφανιστούν αρκετές ημέρες αργότερα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ή επισκεφθείτε το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης ή αντίδρασης έγχυσης:

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας
- συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια
- εξάνθημα
- κνησμώδη εξογκώματα ή εξανθήματα.

Σπανιότερα, μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν λιγότερο σοβαρές καθυστερημένες αντιδράσεις στο Benlysta, συνήθως 5-10 ημέρες μετά από μία έγχυση. Αυτές περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, μυϊκούς πόνους, πονοκέφαλο ή πρήξιμο του προσώπου.

Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, ιδιαίτερα εάν έχετε δύο ή περισσότερα από αυτά μαζί
→ **Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Λοιμώξεις

Το Benlysta μπορεί να σας κάνει περισσότερο ευάλωτο σε λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και των αεραγωγών, τα μικρότερα παιδιά μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Αυτές είναι πολύ συχνές και μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί σπάνια να προκαλέσουν θάνατο.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα λοίμωξης:

- πυρετό και/ή ρίγη
- βήχα, αναπνευστικά προβλήματα
- διάρροια, έμετο
- αίσθημα καύσους κατά την ούρηση, συχνή ούρηση
- ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Κατάθλιψη και αυτοκτονία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάθλιψης, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benlysta. Η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα, οι σκέψεις αυτοκτονίας και οι απόπειρες αυτοκτονίας μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα. Εάν αισθάνεστε κατάθλιψη, έχετε σκέψεις για να βλάψετε τον εαυτό σας ή άλλες δυσάρεστες σκέψεις ή εάν έχετε κατάθλιψη και παρατηρήσετε ότι αισθάνεστε χειρότερα ή εμφανίζετε νέα συμπτώματα:

→ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε σε νοσοκομείο.**

Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής λοίμωξης

Φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως το Benlysta, μπορεί να σας θέσουν σε υψηλότερο κίνδυνο για μία σπάνια αλλά σοβαρή και απειλητική για τη ζωή εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται *προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια* (PML).

Τα συμπτώματα της PML περιλαμβάνουν:

- απώλεια μνήμης
- δυσκολία στη σκέψη
- δυσκολία στην ομιλία ή στο περπάτημα
- απώλεια της όρασης

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή παρόμοιες ενοχλήσεις που να διαρκούν αρκετές ημέρες.

Εάν είχατε ήδη αυτά τα συμπτώματα πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Benlysta:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε αλλαγές στα συμπτώματα αυτά.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- βακτηριακές λοιμώξεις (βλέπε λοιμώξεις παραπάνω)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** άτομα:

- υψηλή θερμοκρασία ή πυρετός
- κνησμώδες επηρμένο εξάνθημα (κνίδωση), δερματικό εξάνθημα
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (μπορεί να παρατηρηθεί στις εξετάσεις αίματος)
- λοίμωξη στη μύτη, στο λαιμό ή στο στομάχι
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- ημικρανία
- αίσθημα ναυτίας, διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Benlysta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Benlysta

- Η δραστική ουσία είναι η μελιμουμάμη.
Κάθε φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 120 mg μελιμουμάμης.
Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 400 mg μελιμουμάμης.
Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μελιμουμάμης ανά mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), κιτρικό νάτριο (E331), σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Βλέπε «Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Benlysta» στη παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Benlysta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Benlysta παρέχεται σε μορφή λευκής έως υπόλευκης σκόνης για διάλυμα προς έγχυση, σε γυάλινο φιαλίδιο με σιλικονούχο ελαστικό πώμα και με αφαιρούμενο κάλυμμα αλουμινίου.

Υπάρχει 1 φιαλίδιο σε κάθε κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμός – ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση

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

1) Πώς να κάνετε ανασύσταση του Benlysta

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

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

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

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η ανασύσταση των φιαλιδίων των 5 mL και 20 mL γίνεται με διαφορετικούς όγκους διαλύτη, βλέπε παρακάτω:

Φιαλίδιο 120 mg

Η ανασύσταση του φιαλιδίου μελιμουμάμπης 120 mg μιας χρήσης γίνεται με 1,5 mL ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να προκύψει μία τελική συγκέντρωση μελιμουμάμπης 80 mg/mL.

Φιαλίδιο 400 mg

Η ανασύσταση του φιαλιδίου μελιμουμάμπης 400 mg μιας χρήσης γίνεται με 4,8 mL ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να προκύψει μία τελική συγκέντρωση μελιμουμάμπης 80 mg/mL.

Ποσότητα Benlysta	Μέγεθος φιαλιδίου	Όγκος διαλύτη	Τελική συγκέντρωση
120 mg	5 mL	1,5 mL	80 mg/mL
400 mg	20 mL	4,8 mL	80 mg/mL

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

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

2) Πριν την αραιώση του Benlysta

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

Φιαλίδιο 120 mg

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

Φιαλίδιο 400 mg

Μετά την ανασύσταση, μπορεί να αντληθεί από κάθε φιαλίδιο των 20 mL όγκος 5 mL (που αντιστοιχεί σε 400 mg μεπελιμουμάμπης).

3) Τρόπος αραιώσης του διαλύματος προς έγχυση

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

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

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

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

Το ανασυσταθέν διάλυμα, αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να προστατεύεται από άμεση έκθεση στο ηλιακό φως και να αποθηκεύεται στην ψύξη σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C. Τα διαλύματα που έχουν αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %), χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45 %), ή γαλακτικό διάλυμα Ringer μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 25 °C).

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

4) Τρόπος χορήγησης του αραιωμένου διαλύματος

Το Benlysta χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Το Benlysta δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Benlysta και των ασκών πολυβινυλοχλωριδίου ή πολυολεφίνης.
