



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benlysta 120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
Benlysta 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Benlysta 120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Belimumab. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 80 mg Belimumab pro Milliliter.

Benlysta 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Belimumab. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 80 mg Belimumab pro Milliliter.

Belimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (NS0) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Benlysta soll von einem entsprechend qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des SLE eingeleitet und überwacht werden. Die Benlysta-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das speziell in der Verabreichung von Infusionstherapien geschult ist.

Bei der Verabreichung von Benlysta kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. Es wurde von Patienten berichtet, die einige Stunden nach der Infusion Symptome von akuter Überempfindlichkeit entwickelten. Auch das Wiederauftreten von klinisch signifikanten Reaktionen nach initialer angemessener symptomatischer Behandlung ist beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Daher muss Benlysta in einer Einrichtung verabreicht werden, in der

die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist.

Patienten, die mit Benlysta behandelt werden, sollen auf das potentielle Risiko schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen und auf die Möglichkeit des verspäteten Eintretens oder des Wiederauftretens von Symptomen aufmerksam gemacht werden. Die Packungsbeilage soll dem Patienten jedes Mal ausgehändigt werden, wenn Benlysta angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Benlysta an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen. Der Zustand des Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden. Wenn nach 6-monatiger Behandlung keine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Benlysta in Erwägung gezogen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Benlysta bei älteren Patienten ist nicht nachgewiesen. Weniger als 1,6% der untersuchten Population waren Patienten > 65 Jahre. Daher wird die Anwendung von Benlysta bei älteren Patienten nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Wenn die Verabreichung von Benlysta an ältere Patienten für notwendig gehalten wird, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Belimumab wurde an einer begrenzten Anzahl von SLE-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Auf Grundlage der vorliegenden Daten ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund mangelnder Daten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien mit Benlysta bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wahrscheinlich nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Benlysta bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Benlysta wird als intravenöse Infusion verabreicht und muss vor der Verabreichung

rekonstituiert und verdünnt werden. Hinweise zur Rekonstitution, Verdünnung und Lagerung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Benlysta sollte über den Zeitraum von 1 Stunde infundiert werden.

Benlysta darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden.

Wenn es bei dem Patienten zu einer Infusionsreaktion kommt, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Im Falle einer potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung muss die Infusion sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benlysta wurde in den folgenden Patientengruppen nicht untersucht und wird nicht empfohlen bei:

- schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems
- schwerer aktiver Lupusnephritis (siehe Abschnitt 5.1)
- HIV
- früherer oder aktueller Hepatitis B oder C
- Hypogammaglobulinämie (IgG < 400 mg/dl) oder IgA-Mangel (IgA < 10 mg/dl)
- größerer Organtransplantation oder hämatopoetischer Stammzell-/Knochenmarkstransplantation oder Nierentransplantation in der Vorgeschichte

Gleichzeitige Anwendung mit einer auf die B-Zellen gerichteten Therapie oder mit Cyclophosphamid

Benlysta wurde nicht in Kombination mit anderen B-Zell-gerichteten Therapien oder mit intravenösem Cyclophosphamid untersucht. Bei gemeinsamer Verabreichung von Benlysta mit anderen auf die B-Zellen abzielenden Therapien oder mit Cyclophosphamid ist Vorsicht geboten.

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit

Die Verabreichung von Benlysta kann zu Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen, die schwer und tödlich sein können. Bei einer schweren Reaktion muss die Verabreichung von Benlysta unterbrochen und eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen ist bei den ersten beiden Infusionen am größten; das Risiko soll jedoch für jede verabreichte Infusion berücksichtigt werden. Patienten mit multiplen Arzneimittelallergien oder signifikanter Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte können ein erhöhtes Risiko haben.

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden. Ob eine Prämedikation die Häufigkeit und Schwere von Infusions-

reaktionen verringert, ist nicht hinreichend geklärt.

In klinischen Studien traten bei etwa 0,9 % der Patienten schwere Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen, Bradykardie, Hypotonie, Angioödem und Dyspnoe auf. Infusionsreaktionen kamen bei den ersten beiden Infusionen häufiger vor und nahmen bei den nachfolgenden Infusionen tendenziell ab (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde von Patienten berichtet, die einige Stunden nach der Infusion Symptome von akuter Überempfindlichkeit entwickelten. Auch das Wiederauftreten von klinisch signifikanten Reaktionen nach initialer angemessener symptomatischer Behandlung ist beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Deshalb soll Benlysta in einer Umgebung verabreicht werden, in der die geeignete Behandlung solcher Reaktionen unmittelbar verfügbar ist. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist. Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass Überempfindlichkeitsreaktionen am Tag der Infusion oder am Tag danach möglich sind, und über mögliche Anzeichen und Symptome sowie über die Möglichkeit des Wiederauftretens informiert werden. Patienten sollen angewiesen werden, unmittelbaren ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie eines dieser Symptome bemerken. Die Packungsbeilage soll dem Patienten jedes Mal ausgehändigt werden, wenn Benlysta angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden auch nicht-akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ beobachtet. Diese beinhalteten Symptome wie Hautausschlag, Übelkeit, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerz und Gesichtssödem.

Infektionen

Der Wirkmechanismus von Belimumab könnte das Risiko für das Auftreten von Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen erhöhen. Bei SLE-Patienten, die eine immunsuppressive Therapie einschließlich Belimumab erhielten, wurden schwere Infektionen einschließlich Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anwendung von Benlysta bei Patienten mit schweren oder chronischen Infektionen oder mit rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Benlysta eine Infektion auftritt, müssen engmaschig überwacht werden und eine Unterbrechung der immunsuppressiven Therapie einschließlich Belimumab sollte sorgfältig abgewogen werden, bis die Infektion überwunden ist. Das Risiko der Anwendung von Benlysta bei Patienten mit aktiver oder latenter Tuberkulose ist unbekannt.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde unter der Behandlung des SLE mit Benlysta berichtet. Ärzte sollten besonders wachsam sein für Symptome, die auf eine PML hinweisen, von Patienten jedoch möglicherweise nicht bemerkt wer-

den (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten bezüglich jeglicher dieser neu auftretenden oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen monitoriert werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für die PML in Erwägung gezogen werden. Falls eine PML vermutet wird, muss die weitere Dosierung ausgesetzt werden, bis die PML ausgeschlossen wurde.

Immunisierung

In den letzten 30 Tagen vor sowie während der Anwendung von Benlysta sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, da die klinische Sicherheit nicht belegt ist. Es liegen keine Daten zur Möglichkeit einer sekundären Übertragung von Infektionen von mit Lebendimpfstoff geimpften Personen auf mit Benlysta behandelte Patienten vor.

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Belimumab die Immunantwort auf Impfungen beeinträchtigen. Allerdings war in einer kleinen Studie, die die Immunantwort auf einen 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff untersuchte, die allgemeine Immunantwort auf die unterschiedlichen Serotypen bei SLE-Patienten, die Benlysta erhielten, ähnlich der von Patienten, die zur Zeit der Impfung eine immunsuppressive Standardtherapie erhielten. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Rückschlüsse in Bezug auf die Immunantwort auf andere Impfstoffe zu ziehen.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Benlysta den Impfschutz von Impfungen, die vor Verabreichung von Benlysta durchgeführt wurden, nicht signifikant beeinflusst. In einer Substudie bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die zuvor eine Tetanus-, Pneumokokken- oder Influenza-Impfung erhalten hatten, blieben nach der Behandlung mit Benlysta protektive Impftiter bestehen.

Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen

Arzneimittel aus der Gruppe der Immunmodulatoren, einschließlich Belimumab, können das Malignomrisiko erhöhen. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer Malignom-Anamnese die Behandlung mit Belimumab erwogen wird oder wenn bei Patienten mit neu aufgetretenem Malignom die Fortsetzung der Belimumab-Therapie in Betracht gezogen wird. Es wurden keine Patienten untersucht, bei denen in den vorangegangenen 5 Jahren eine maligne Neoplasie aufgetreten war; eine Ausnahme bildeten Patienten mit Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut und Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs, die entweder operativ vollständig entfernt oder anderweitig ausreichend behandelt worden waren.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Benlysta und mindestens 4 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Benlysta bei Schwangeren vor. Es wurden keine formalen Studien dazu durchgeführt. Tierexperimentelle Studien an Affen ergaben neben der erwarteten pharmakologischen Wirkung, d. h. einer Reduktion der B-Zellen, keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Benlysta sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen rechtfertigt das potentielle Risiko für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Benlysta in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Allerdings wurde Belimumab in der Milch von Affenweibchen nachgewiesen, die alle 2 Wochen eine Dosis von 150 mg/kg erhielten.

Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Benlysta verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Belimumab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht formell untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der Pharmakologie von Benlysta sind keine negativen Auswirkungen auf diese Tätigkeiten zu erwarten. Bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Aufgaben zu erfüllen, die uneingeschränktes Urteilsvermögen oder motorische bzw. kognitive Fertigkeiten erfordern, sind der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Benlysta zu berücksichtigen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle Infektionen, z. B. Bronchitis, Zystitis
	Häufig	Virale Gastroenteritis, Pharyngitis, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen*
	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
	Selten	Nicht-akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Migräne
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Infusionsreaktionen*, Fieber

* Der Begriff „Überempfindlichkeitsreaktionen“ umfasst eine Gruppe von Störungen einschließlich Anaphylaxie, die mit unterschiedlichen Symptomen, wie z. B. Hypotonie, Angioödem, Urtikaria oder anderen Formen von Ausschlag, Pruritus und Dyspnö, einhergehen. Als „Infusionsreaktionen“ bezeichnet man eine Gruppe von Störungen, die sich in unterschiedlichen Symptomen, wie z. B. Bradykardie, Myalgie, Kopfschmerzen, Ausschlag, Urtikaria, Fieber, Hypotonie, Hypertonie, Schwindelgefühl und Arthralgie manifestieren. Wegen der Überschneidungen bei den Symptomen lassen sich Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen nicht immer voneinander abgrenzen.

4.8 Nebenwirkungen

Übersicht über das Sicherheitsprofil

Die Sicherheit von Benlysta bei Patienten mit SLE wurde in drei placebokontrollierten Studien untersucht. Die folgenden Daten spiegeln die Situation bei Exposition mit 10 mg/kg Benlysta bei 674 SLE-Patienten wider, von denen 472 mindestens 52 Wochen exponiert wurden. Die aufgeführten Sicherheitsdaten schließen bei einigen Patienten Daten von Zeitpunkten nach Woche 52 ein. Daten aus Berichten nach Markteinführung sind ebenfalls enthalten.

Die Patienten erhielten an den Tagen 0, 14, 28 und anschließend über einen Zeitraum von 52 Wochen alle 28 Tage intravenös 10 mg/kg Benlysta. Die Infusionsdauer betrug jeweils 1 Stunde.

Die Mehrzahl der Patienten erhielt darüber hinaus gleichzeitig eine oder mehrere der folgenden SLE-Therapeutika: Kortikosteroide, Immunmodulatoren, Antimalariamittel, nicht-steroidale Antirheumatika.

Nebenwirkungen wurden bei 93 % der mit Benlysta und 92 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (die bei $\geq 10\%$ der SLE-Patienten unter Benlysta plus Standardtherapie und $\geq 1\%$ häufiger als unter Placebo auftraten) waren Übelkeit, Diarrhö und Fieber. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug unter Benlysta und Placebo jeweils 7 %.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und

Häufigkeit angegeben. Es wurden die folgenden Häufigkeitskategorien verwendet:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Siehe Tabelle oben

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen: Die Inzidenz von Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen während oder am Tag der Infusion betrug in der Gruppe mit Benlysta 17 % und in der Placebogruppe 15 %. Bei 1 % bzw. 0,3 % der Patienten musste die Behandlung auf Dauer abgesetzt werden. Diese Reaktionen waren generell am Tag der Infusion beobachtet worden, aber akute Überempfindlichkeitsreaktionen können auch am Tag nach der Verabreichung auftreten. Patienten mit multiplen Arzneimittelallergien oder signifikanter Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte können ein erhöhtes Risiko haben.

Infektionen: Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug in der Benlysta-Gruppe 70 % und in der Placebogruppe 67 %. Infektionen, die in der Benlysta-Gruppe bei mindestens 3 % der Patienten und um mindestens 1 % häufiger auftraten als in der Placebogruppe, waren Nasopharyngitis, Bronchitis, Pharyngitis, Zystitis und virale Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 5 % der mit Benlysta oder Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Infektionen, die einen Abbruch der Behandlung zur Folge hatten, traten bei 0,6 % der mit Benlysta und 1 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit Benlysta behandelt wurden. Einige Infektionen verliefen schwer oder tödlich.

Leukopenie: Die Inzidenz von Leukopenien, die als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden, betrug in der Benlysta-Gruppe 4 % und in der Placebogruppe 2 %.

Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit trat unter Benlysta bei 7 % und unter Placebo bei 5 % der Patienten auf. Depressionen wurden unter Benlysta bei 5 % und unter Placebo bei 4 % der Patienten beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Adipöse Patienten [Body-Mass-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$], die mit Benlysta behandelt wurden, berichteten häufiger über Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö als mit Placebo behandelte adipöse Patienten und normalgewichtige Patienten (BMI $\geq 18,5$ bis $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Keines dieser gastrointestinalen Ereignisse bei adipösen Patienten war schwerwiegend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen mit der Überdosierung von Benlysta vor. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Fällen von Überdosierung berichtet wurden, stimmen mit den für Belimumab erwarteten überein.

Zwei Dosen von bis zu 20 mg/kg wurden im Abstand von 21 Tagen als intravenöse Infusionen an Menschen verabreicht, ohne dass die Inzidenz oder der Schweregrad von Nebenwirkungen gegenüber Dosen von 1, 4 oder 10 mg/kg anstieg.

Bei versehentlicher Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht und eine geeignete supportive Behandlung verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA26

Wirkmechanismus

Benlysta ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper mit Spezifität für das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLYS, auch BAFF oder TNFSF13B genannt). Benlysta blockiert die Bindung von löslichem BLYS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Benlysta bindet nicht direkt an B-Zellen, sondern hemmt durch Bindung an BLYS das Überleben dieser Zellen, einschließlich der autoreaktiven B-Zellen, und reduziert die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin-bildenden Plasmazellen.

Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen weisen erhöhte BLYS-Spiegel auf. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den BLYS-Plasmaspiegeln und der Krankheitsaktivität des SLE. Der relative Beitrag der BLYS-Spiegel zur Pathophysiologie des SLE ist nicht vollständig bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien wurden Veränderungen bei Biomarkern beobachtet. Bei Patienten mit Hypergammaglobulinämie wurde bei 49 % der mit Benlysta und bei 20 % der mit Placebo behandelten Patienten in Woche 52 eine Normalisierung der IgG-Spiegel beobachtet.

Unter den Patienten mit Anti-dsDNA-Antikörpern waren in Woche 52 bei 16 % der mit Benlysta und 7 % der mit Placebo behandelten Patienten keine Anti-dsDNA-Antikörper mehr nachweisbar. Bei Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen wurde eine Normalisierung der Werte für C3 und C4 in Woche 52 bei 38 % bzw. 44 % der mit Benlysta und bei 17 % bzw. 19 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Von den Anti-Phospholipid-Antikörpern wurde nur der Anti-Cardiolipin-Antikörper gemessen. Für den Anti-Cardiolipin-IgA-Antikörper wurde eine 37 %ige Reduktion in Woche 52 ($p = 0,0003$) beobachtet, für Anti-Cardiolipin-IgG-Antikörper eine 26 %ige Reduktion in Woche 52 ($p = 0,0324$) und für Anti-Cardiolipin-IgM-Antikörper eine 25 %ige Reduktion ($p = \text{NS}, 0,46$).

Veränderungen der B-Zellen (einschließlich naiver B-Zellen, B-Gedächtniszellen und aktivierter B-Zellen sowie Plasmazellen) und der IgG-Spiegel, die bei Patienten unter fortwährender intravenöser Belimumab-Behandlung auftraten, wurden in einer unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudie nachverfolgt. Nach einer Behandlung von siebeneinhalb Jahren (inklusive der parentalen Studie über 72 Wochen) wurde eine erhebliche und anhaltende Abnahme verschiedener B-Zell-Subtypen beobachtet, mit einer medianen Reduktion naiver B-Zellen um 87 %, von B-Gedächtniszellen um 67 %, von aktivierten B-Zellen um 99 % und von Plasmazellen um 92 % nach einer Behandlungsdauer über mehr als 7 Jahre. Nach etwa 7 Jahren wurde eine mediane Reduktion der IgG-Spiegel um 28 % beobachtet, wobei 1,6 % der Studienteilnehmer eine Abnahme der IgG-Spiegel auf unter 400 mg/dl aufwiesen. Im Verlauf der Studie blieb die

berichtete Inzidenz unerwünschter Ereignisse generell entweder stabil oder nahm ab.

Immunogenität

Die Sensitivität von Untersuchungsverfahren auf neutralisierende Antikörper und unspezifische Anti-Drug-Antikörper (ADA) wird durch die Gegenwart des Wirkstoffs in den gewonnenen Proben eingeschränkt. Daher ist die tatsächliche Häufigkeit neutralisierender Antikörper und unspezifischer Anti-Drug-Antikörper in der Studienpopulation nicht bekannt.

In den beiden Phase-III-Studien fielen die Tests auf persistierende Anti-Belimumab-Antikörper bei 4 von 563 Patienten (0,7 %) in der Gruppe mit 10 mg/kg und bei 27 der 559 Patienten (4,8 %) in der Gruppe mit 1 mg/kg positiv aus.

Von den Patienten der Phase-III-Studien mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper erlitten 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) und 1/4 (25 %) in den Gruppen unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta an einem Verabreichungstag Infusionsreaktionen. Keine dieser Reaktionen war schwerwiegender Natur und ihr Schweregrad war in allen Fällen leicht bis mittelschwer. Nur wenige Patienten mit ADA berichteten über schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen war bei Patienten mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper mit den entsprechenden Werten bei ADA-negativen Patienten vergleichbar [75/552 (14 %), 78/523 (15 %) und 83/559 (15 %) unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta].

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Benlysta wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien bei 1.684 Patienten mit der klinischen Diagnose SLE gemäß der Kriterien des „American College of Rheumatology“ untersucht. Die Patienten litten an aktivem SLE, definiert durch einen SELENA-SLEDAI-Score (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) von ≥ 6 und positive Testergebnisse auf anti-nukleäre Antikörper (ANA, Titer $\geq 1:80$ und/oder positives Ergebnis auf Anti-dsDNA-Antikörper [≥ 30 Einheiten/ml]) beim Screening. Die Patienten erhielten eine stabile SLE-Behandlung, bestehend aus (allein oder in Kombination) Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSARs oder anderen Immunsuppressiva. Die beiden Studien hatten ein vergleichbares Studiendesign, nur dass BLISS-76 über 76 Wochen und BLISS-52 über 52 Wochen lief. In beiden Studien wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach 52 Wochen beurteilt.

Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis und Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) waren von den Studien ausgeschlossen.

Die Studie BLISS-76 wurde vorwiegend in Nordamerika und Westeuropa durchgeführt. Hintergrundtherapien umfassten Kortikosteroide (76 %; $> 7,5$ mg/Tag 46 %), Immunsuppressiva (56 %) und Antimalariamittel (63 %).

Die Studie BLISS-52 wurde in Südamerika, Osteuropa, Asien und Australien durchgeführt. Hintergrundtherapien umfassten Kortikosteroide (96 %; $> 7,5$ mg/Tag 69 %), Immunsuppressiva (42 %) und Antimalariamittel (67 %).

Bei Studienbeginn zeigten 52 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI-Score ≥ 10), 59 % der Patienten wiesen eine mukokutane, 60 % eine muskuloskeletale, 16 % eine hämatologische, 11 % eine renale und 9 % eine vaskuläre Organbeteiligung auf (BILAG A oder B bei Studienbeginn).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt (SLE-Responder-Index, SRI), bei dem diejenigen Patienten als Responder definiert waren, die in Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn alle der folgenden Kriterien erfüllten:

- Reduktion des SELENA-SLEDAI-Score um ≥ 4 Punkte und
- keine neuen BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A-Organbeteiligungen oder keine 2 neuen BILAG B-Organbeteiligungen sowie
- keine Verschlechterung (Anstieg um $> 0,30$ Punkte) des PGA-Score (Physician Global Assessment)

Mithilfe des SLE-Responder-Index wird die Verbesserung der SLE-Krankheitsaktivität ohne Verschlechterung eines Organsystems oder des Allgemeinbefindens des Patienten beurteilt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

In einer gepoolten Auswertung der beiden Studien betrug der prozentuale Anteil der Patienten, die bei Studienbeginn $> 7,5$ mg/Tag Prednison (oder ein Äquivalent) erhalten hatten und deren durchschnittliche Kortikosteroid-Dosis in den Wochen 40 bis 52 um mindestens 25 % auf ein Dosisäquivalent von $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag verringert wurde, unter Benlysta 17,9 % und unter Placebo 12,3 % ($p = 0,0451$).

SLE-Schübe wurden anhand des modifizierten SELENA-SLEDAI-SLE-Flare-Index erfasst. Die mediane Zeit bis zum ersten Schub war in der gepoolten Gruppe der mit Belimumab behandelten Patienten länger als in der Placebogruppe (110 vs. 84 Tage unter Belimumab, Hazard-Ratio=0,84; $p = 0,012$). Schwere Schübe wurden über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Benlysta-Gruppe bei 15,6 % beobachtet gegenüber 23,7 % in der Placebogruppe (beobachteter Behandlungsunterschied = $-8,1$ %; Hazard-Ratio = 0,64; $p = 0,0011$).

In der gepoolten Auswertung wurde für Benlysta gegenüber Placebo anhand der FACIT-Fatigue-Skala eine Besserung der Müdigkeit nachgewiesen. Die mittlere Änderung des Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 fiel unter Benlysta signifikant höher aus als unter Placebo (4,70 vs. 2,46; $p = 0,0006$).

Die univariate und multivariate Analyse des primären Endpunkts in präspezifizierten Untergruppen zeigte, dass der größte Nutzen bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität erzielt wurde, z. B. bei Patienten mit einem


Tabelle 1: Ansprechrate in Woche 52

Ansprechen	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 und BLISS-52 gepoolt	
	Placebo* (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg* (n = 273)	Placebo* (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg* (n = 290)	Placebo* (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg* (n = 563)
SLE-Responder-Index	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Beobachteter Unterschied zu Placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds-Ratio (95 %-KI) vs. Placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Einzelkomponenten des SLE-Responder-Index						
Prozentsatz der Patienten mit Reduktion des SELENA-SLEDAI-Score um ≥ 4 Punkte	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im BILAG-Index	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im PGA-Score	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

* plus Standardtherapie/"Standard of Care"

Tabelle 2: Patienten mit niedrigem Komplement und positivem Anti-dsDNA-Test bei Studienbeginn

Untergruppe	Anti-dsDNA UND niedriges Komplement	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
BLISS-76 und BLISS-52 gepoolt		
Ansprechrate im SRI in Woche 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		19,8
Ansprechrate im SRI (unter Ausschluss von Veränderungen bei Komplement und Anti-dsDNA-Test) in Woche 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		17,3
Schwere Schübe im Verlauf von 52 Wochen		
Patienten mit schwerem Schub (%)	29,6	19,0
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		10,6
Zeit bis zu einem schweren Schub [Hazard-Ratio (95 %-KI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Prednison-Reduktion um ≥ 25 % gegenüber dem Studienbeginn auf $\leq 7,5$ mg/Tag in den Wochen 40 bis 52* (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		6,3
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 (Mittelwert)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (mittlerer Unterschied)		2,21
Nur Studie BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Ansprechrate laut SRI in Woche 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		12,1

* Bei Patienten mit einer Prednison-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag bei Studienbeginn

SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 10 , Patienten, die zur Kontrolle ihrer Erkrankung Steroide benötigten sowie bei Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen.

In der Post-hoc-Analyse wurden Untergruppen mit besonders gutem Ansprechen identifiziert, darunter Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen und positivem Anti-dsDNA-Test bei Studienbeginn, siehe Tabelle 2. Von diesen Patienten hatten 64,5 % bei Studienbeginn einen SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 10 .

Alter und ethnische Zugehörigkeit

An den kontrollierten klinischen Studien nahmen zu wenige Patienten über 65 Jahre und zu wenige schwarze/afroamerikanische Patienten teil, um aussagekräftige Schlussfolgerungen bezüglich der Auswirkungen der Faktoren Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit auf den klinischen Behandlungserfolg zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Benlysta von der Verpflichtung zur Vorlage

von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen beim SLE zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden Angaben zu pharmakokinetischen Parametern basieren auf Populations-schätzungen für die 563 Patienten, die in den beiden Phase-III-Studien Benlysta in einer Dosierung von 10 mg/kg erhielten.

Resorption

Benlysta wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von Belimumab wurden im Allgemeinen am oder kurz nach dem Ende der Infusion gemessen. Die maximale Serumkonzentration betrug auf der Basis einer Simulation des Konzentrations-Zeit-Profiles unter Anwendung der typischen Parameterwerte des populationspharmakokinetischen Modells 313 $\mu\text{g/ml}$ (Spanne: 173–573 $\mu\text{g/ml}$).

Verteilung

Belimumab wird mit einem Gesamtverteilungsvolumen von 5,29 Litern in die Gewebe verteilt.

Biotransformation

Belimumab ist ein Protein, dessen Stoffwechselung vermutlich durch weit verbreitete proteolytische Enzyme über den Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren erfolgt. Es wurden keine klassischen Biotransformationsstudien durchgeführt.

Elimination

Die Belimumab-Serumkonzentrationen nahmen mit einer Verteilungshalbwertszeit von 1,75 Tagen und einer terminalen Halbwertszeit von 19,4 Tagen bi-exponentiell ab. Die systemische Clearance betrug 215 ml/Tag (Spanne: 69–622 ml/Tag).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche: Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Kindern und Jugendlichen vor.

Ältere Patienten (ab einem Alter von 65 Jahren): Benlysta wurde bei einer begrenzten Anzahl älterer Patienten untersucht. Bei der allgemeinen SLE-Studienpopulation

mit intravenöser Behandlung hatte der Faktor Lebensalter der populationspharmakokinetischen Analyse zufolge keinen Einfluss auf die Belimumab-Exposition. Allerdings kann ein Einfluss des Faktors Alter aufgrund der geringen Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Es wurden keine speziellen Studien zu den Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Benlysta durchgeführt. Im Rahmen seiner klinischen Entwicklung wurde Benlysta bei Patienten mit SLE und beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht (261 Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance zwischen ≥ 30 und < 60 ml/min; 14 Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance zwischen ≥ 15 und < 30 ml/min). Die auf der Basis eines populationspharmakokinetischen Modells geschätzte Reduktion der systemischen Clearance bei den Patienten in der Mitte der einzelnen Schweregrade der Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den Patienten der Pharmakokinetik-Population mit medianer Kreatinin-Clearance (79,9 ml/min) betrug 1,4 % bei leichter (75 ml/min), 11,7 % bei mittelschwerer (45 ml/min) und 24,0 % bei schwerer (22,5 ml/min) Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Zwar war die Belimumab-Clearance bei Patienten mit Proteinurie (≥ 2 g/Tag) erhöht und bei Patienten mit reduzierter Kreatinin-Clearance vermindert, doch lagen diese Effekte innerhalb der erwarteten Schwankungsbreite. Daher wird bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen.

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Es wurden keine speziellen Studien zu den Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Belimumab durchgeführt. IgG1-Moleküle wie Belimumab werden durch weit verbreitete proteolytische Enzyme abgebaut, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind. Daher ist nicht zu erwarten, dass Störungen der Leberfunktion Auswirkungen auf die Elimination von Belimumab haben.

Körpergewicht/BMI

Eine für das Körpergewicht normalisierte Belimumab-Dosierung war bei untergewichtigen Patienten (BMI $< 18,5$) mit einer verminderten und bei adipösen Patienten (BMI ≥ 30) mit einer erhöhten Exposition assoziiert. Die BMI-abhängigen Änderungen der Exposition führten nicht zu entsprechenden Veränderungen der Wirksamkeit. Die erhöhte Exposition bei adipösen Patienten, die 10 mg/kg Belimumab erhielten, hatte im Vergleich zu den adipösen Patienten unter Placebo keine allgemeine Zunahme von unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zur Folge. Allerdings wurden bei den adipösen Patienten höhere Raten von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö beobachtet. Keines der gastrointestinalen Ereignisse bei adipösen Patienten war schwerwiegend.

Weder bei untergewichtigen noch bei adipösen Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die intravenöse und subkutane Verabreichung an Affen führte zu der erwarteten Reduktion der peripheren B-Zellen und der B-Zellen im lymphatischen Gewebe; auffällige toxikologische Befunde wurden im Zusammenhang damit nicht beobachtet.

Es wurden Reproduktionsstudien an trächtigen Cynomolgus-Affenweibchen durchgeführt, die über 21 Wochen alle 2 Wochen 150 mg/kg Belimumab als intravenöse Infusion erhielten (etwa das 9-Fache der erwarteten maximalen klinischen Exposition beim Menschen). Die Behandlung mit Benlysta war nicht mit direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen im Sinne einer Toxizität beim Muttertier, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität verbunden. Behandlungsabhängige Befunde waren auf die erwartete begrenzte und reversible Reduktion der B-Zellen sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Nachkommen und die reversible Reduktion von IgM bei den Affenjungen beschränkt. Die Anzahl der B-Zellen normalisierte sich bei den erwachsenen Affen nach Beendigung der Belimumab-Therapie etwa 1 Jahr nach der Geburt und bei den Affenjungen im 3. Lebensmonat. Die IgM-Spiegel der Affenjungen, die *in utero* Belimumab-exponiert gewesen waren, normalisierten sich im 6. Lebensmonat.

Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den 6-monatigen Studien an Affen zur Toxikologie nach wiederholter Gabe unter Belimumab-Dosen von bis zu 50 mg/kg untersucht. Es wurden keine behandlungsabhängigen Veränderungen an den männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sexuell reifer Tiere beobachtet. Eine informelle Beurteilung des Menstruationszyklus bei den weiblichen Tieren ergab keine Belimumab-abhängigen Veränderungen.

Da Belimumab ein monoklonaler Antikörper ist, wurde auf Studien zur Genotoxizität verzichtet. Auch wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential oder zur Fertilität (männlich oder weiblich) durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331)
Sucrose
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Belimumab ist inkompatibel mit 5%iger Glucose.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
5 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke muss die rekonstituierte Lösung, sofern sie nicht unmittelbar verabreicht wird, vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt und bei 2 °C–8 °C im Kühlschrank gelagert werden.

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung

Die mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oder Ringer-Lactat Injektionslösung verdünnte Benlysta-Lösung kann bei 2 °C–8 °C oder Raumtemperatur (15 °C–25 °C) gelagert werden.

Der Zeitraum zwischen der Rekonstitution von Benlysta und dem Infusionsende sollte insgesamt 8 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Benlysta 120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Durchstechflaschen (5 ml) aus Typ-1-Glas, verschlossen mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Flip-Off-Kappe aus Aluminium, die 120 mg Pulver enthalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Benlysta 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Durchstechflaschen (20 ml) aus Typ-1-Glas, verschlossen mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Flip-Off-Kappe aus Aluminium, die 400 mg Pulver enthalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der 120 mg-Infusionslösung

Rekonstitution

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Warten Sie 10–15 Minuten, damit sich die Durchstechflasche auf Raumtemperatur (15 °C–25 °C) erwärmen kann.

Es wird empfohlen, eine Kanüle der Größe 21–25 Gauge zu verwenden, um den Verschluss der Durchstechflasche zur Rekonstitution und Verdünnung zu durchstechen.

Der Inhalt der Durchstechflasche für die einmalige Anwendung mit 120 mg Belimumab wird mit 1,5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Endkonzentration von 80 mg/ml Belimumab herzustellen.

Das Wasser für Injektionszwecke sollte so in die Durchstechflasche gespritzt werden, dass es an der Wand hinunterläuft und die

Schaumbildung auf ein Minimum begrenzt wird. Die Durchstechflasche 60 Sekunden leicht schwenken. Die Durchstechflasche während der Rekonstitution bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) stehen lassen und dabei alle 5 Minuten für 60 Sekunden leicht schwenken, bis sich das Pulver aufgelöst hat. Nicht schütteln. Die Rekonstitution ist in der Regel innerhalb von 10 bis 15 Minuten nach Hinzufügen des Wassers abgeschlossen, sie kann aber auch bis zu 30 Minuten in Anspruch nehmen.

Die rekonstituierte Lösung vor Sonnenlicht schützen.

Bei Verwendung eines mechanischen Geräts zur Rekonstitution von Benlysta dürfen 500 Umdrehungen pro Minute nicht überschritten werden und die Durchstechflasche sollte nicht länger als 30 Minuten geschwenkt werden.

Nach Abschluss der Rekonstitution sollte die Lösung opaleszierend und farblos bis hellgelb sein und keine Partikel enthalten. Kleine Luftblasen sind jedoch zu erwarten und akzeptabel.

Nach der Rekonstitution kann ein Volumen von 1,5 ml (entsprechend 120 mg Belimumab) aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Verdünnung

Das rekonstituierte Arzneimittel wird mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) oder Ringer-Lactat Injektionslösung auf 250 ml verdünnt.

Intravenöse 5%ige Glucoselösungen sind nicht mit Benlysta kompatibel und dürfen nicht verwendet werden.

Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel oder einer 250-ml-Infusionsflasche mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) oder Ringer-Lactat Injektionslösung ein Volumen entnehmen und verwerfen, das dem für die Dosis des Patienten erforderlichen Volumen der rekonstituierten Benlysta-Lösung entspricht. Anschließend das für die Dosis erforderliche Volumen der rekonstituierten Benlysta-Lösung in den Infusionsbeutel bzw. die Infusionsflasche geben. Den Beutel bzw. die Flasche vorsichtig umwenden, um die Lösung zu mischen. Etwaige nicht verwendete Lösungsreste in den Durchstechflaschen sind zu verwerfen.

Die Benlysta-Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und eine Verfärbung prüfen. Die Lösung verwerfen, wenn Partikel oder eine Verfärbung erkennbar sind.

Der Zeitraum zwischen der Rekonstitution von Benlysta und dem Infusionsende sollte insgesamt 8 Stunden nicht überschreiten.

Herstellung der 400 mg-Infusionslösung

Rekonstitution

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Warten Sie 10–15 Minuten, damit sich die Durchstechflasche auf Raumtemperatur (15 °C–25 °C) erwärmen kann.

Es wird empfohlen, eine Kanüle der Größe 21–25 Gauge zu verwenden, um den Ver-

schluss der Durchstechflasche zur Rekonstitution und Verdünnung zu durchstechen.

Der Inhalt der Durchstechflasche für die einmalige Anwendung mit 400 mg Belimumab wird mit 4,8 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Endkonzentration von 80 mg/ml Belimumab herzustellen.

Das Wasser für Injektionszwecke sollte so in die Durchstechflasche gespritzt werden, dass es an der Wand hinunterläuft und die Schaumbildung auf ein Minimum begrenzt wird. Die Durchstechflasche 60 Sekunden leicht schwenken. Die Durchstechflasche während der Rekonstitution bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) stehen lassen und dabei alle 5 Minuten für 60 Sekunden leicht schwenken, bis sich das Pulver aufgelöst hat. **Nicht schütteln.** Die Rekonstitution ist in der Regel innerhalb von 10 bis 15 Minuten nach Hinzufügen des Wassers abgeschlossen, sie kann aber auch bis zu 30 Minuten in Anspruch nehmen.

Die rekonstituierte Lösung vor Sonnenlicht schützen.

Bei Verwendung eines mechanischen Geräts zur Rekonstitution von Benlysta dürfen 500 Umdrehungen pro Minute nicht überschritten werden und die Durchstechflasche sollte nicht länger als 30 Minuten geschwenkt werden.

Nach Abschluss der Rekonstitution sollte die Lösung opaleszierend und farblos bis hellgelb sein und keine Partikel enthalten. Kleine Luftblasen sind jedoch zu erwarten und akzeptabel.

Nach der Rekonstitution kann ein Volumen von 5 ml (entsprechend 400 mg Belimumab) aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Verdünnung

Das rekonstituierte Arzneimittel wird mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) oder Ringer-Lactat Injektionslösung auf 250 ml verdünnt.

Intravenöse 5%ige Glucoselösungen sind nicht mit Benlysta kompatibel und dürfen nicht verwendet werden.

Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel oder einer 250-ml-Infusionsflasche mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) oder Ringer-Lactat Injektionslösung ein Volumen entnehmen und verwerfen, das dem für die Dosis des Patienten erforderlichen Volumen der rekonstituierten Benlysta-Lösung entspricht. Anschließend das für die Dosis erforderliche Volumen der rekonstituierten Benlysta-Lösung in den Infusionsbeutel bzw. die Infusionsflasche geben. Den Beutel bzw. die Flasche vorsichtig umwenden, um die Lösung zu mischen. Etwaige nicht verwendete Lösungsreste in den Durchstechflaschen sind zu verwerfen.

Die Benlysta-Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und eine Verfärbung prüfen. Die Lösung verwerfen, wenn Partikel oder eine Verfärbung erkennbar sind.

Der Zeitraum zwischen der Rekonstitution von Benlysta und dem Infusionsende sollte insgesamt 8 Stunden nicht überschreiten.

Art der Verabreichung

Benlysta wird über den Zeitraum von 1 Stunde infundiert.

Benlysta soll nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben Infusionsschlauch verabreicht werden. Es wurden keine physikalischen oder biochemischen Kompatibilitätsstudien zur Beurteilung der gleichzeitigen Verabreichung von Benlysta mit anderen Substanzen durchgeführt.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Benlysta und Beuteln aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin beobachtet.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/700/001
EU/1/11/700/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 20539-20540

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt