

▼ 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 200 mg Injektionslösung im Fertigpen.
Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigpen

Jeder 1 ml Fertigpen enthält 200 mg Belimumab.

Fertigspritze

Jede 1 ml Fertigspritze enthält 200 mg Belimumab.

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

Injektionslösung im Fertigpen (Injektion).
Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung mit pH 6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (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. Es wird empfohlen, dass die erste subkutane Injektion von Benlysta unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in einem gegebenenfalls für den Umgang mit Überempfindlichkeitsreaktionen ausreichend qualifizierten Umfeld stattfindet. Das medizinische Fachpersonal muss dem Patienten eine geeignete Schulung in subkutaner Injektionstechnik und zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) anbieten. Die Injektion von Benlysta kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person durchgeführt werden nachdem das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal wöchentlich und wird subkutan verabreicht. Die Dosierung ist gewichtsunabhängig (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Wenn eine Dosierung vergessen wurde, muss diese sobald wie möglich nachgeholt werden. Danach können die Patienten die Gabe an ihrem üblichen Injektionstag fortführen oder einen neuen wöchentlichen Zeitplan ab dem Injektionstag der vergessenen Dosis starten. Es ist nicht erforderlich, zwei Dosierungen am selben Tag zu geben.

Sollten Patienten ihren wöchentlichen Injektionstag ändern wollen, kann eine neue Dosis am gewünschten Wochentag gegeben werden. Danach muss der Patient mit dem neuen wöchentlichen Zeitplan fortfahren, auch wenn das Dosisintervall vorübergehend kleiner als eine Woche ist.

Umstellung von intravenöser auf subkutane Gabe

Falls ein Patient von intravenöser auf subkutane Gabe von Benlysta umgestellt wird, sollte die erste subkutane Injektion 1 bis 4 Wochen nach der letzten intravenösen Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Benlysta bei älteren Patienten ist nicht nachgewiesen. Weniger als 1,8 % 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 der subkutanen Verabreichung von Benlysta bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden. Die empfohlenen Injektionsbereiche sind Bauch oder Oberschenkel. Der Patient soll darauf hingewiesen werden jede Woche eine andere Injektionsstelle zu verwenden, wenn im selben Bereich injiziert wird; es darf nie in einen empfindlichen, verletzten, geröteten oder harten Hautbereich injiziert werden.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Benlysta in einem Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden am Ende der Packungsbeilage gegeben (Schrittweise Anleitung).

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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-/Knochenmarktransplantation 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.

Überempfindlichkeit

Die subkutane oder intravenöse Gabe von Benlysta kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen 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 Dosierungen am größten; das Risiko soll jedoch für jede Gabe berücksichtigt werden. Patienten mit multiplen Arzneimittelallergien oder signifikanter Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte können ein erhöhtes Risiko haben. Auch das Wiederauftreten von klinisch signifikanten Reaktionen nach initialer angemessener symptomatischer Behandlung ist beobachtet worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass Überempfindlichkeitsreaktionen am Tag der Anwendung oder mehrere Tage 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 sollte für den Patienten verfügbar sein. Es wurden auch nicht-akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ beobachtet. Diese beinhalteten Symptome wie Hautausschlag, Übelkeit, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerz und Gesichtssödem.

Bei den intravenösen klinischen Studien beinhalteten schwerwiegende Infusions- und Hypersensitivitätsreaktionen anaphylaktische Reaktionen, Bradykardie, Hypotension, Angioödem und Dyspnoe. Näheres enthält die Fachinformation des Benlysta-Pulvers zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Abschnitt 4.4).

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.

Depressionen und Suizidalität

In kontrollierten klinischen intravenösen und subkutanen Studien wurden psychiatrische Erkrankungen (Depressionen, Suizidgedanken und -verhalten, einschließlich Suizid) häufiger bei Patienten berichtet, die Benlysta erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten das Risiko für Depressionen und Suizid unter Berücksichtigung der Krankengeschichte und des aktuellen psychiatrischen Zustands vor Behandlung mit Benlysta bewerten und die Patienten während der Behandlung weiterhin überwachen. Ärzte sollten den Patienten (und gegebenenfalls den Betreuern) raten, sich im Falle von neuen oder sich verschlimmernden psychiatrischen Symptomen an ihren Arzt zu wenden. Bei Patienten, bei denen derartige Symptome auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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 werden (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten bezüglich jeglicher dieser neu auftretenden oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen monitort 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 Benlysta, können das Malignomrisiko erhöhen. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer Malignom-Anamnese die Behandlung mit Benlysta erwogen wird oder wenn bei Patienten mit neu aufgetretenem Malignom die Fortsetzung der Benlysta-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 *in vivo* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei chronischer Entzündung ist die Bildung einiger CYP450-Enzyme durch die Erhöhung bestimmter Zytokin-Spiegel unterdrückt. Es ist nicht bekannt, ob Belimumab ein indirekter Modulator dieser Zytokine sein könnte. Das Risiko einer indirekten Abnahme der CYP-Aktivität durch Belimumab kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten unter CYP-Substraten mit enger therapeutischer Breite und individuell angepasster Dosis (z. B. Warfarin), sollte bei Initiierung oder Absetzen von Belimumab eine Überwachung der Therapie erwogen werden.

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 formellen 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 Belimumab 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.

4.8 Nebenwirkungen

Übersicht über das Sicherheitsprofil

Die Sicherheit von Belimumab bei Patienten mit SLE wurde in drei placebokontrollierten intravenösen Studien vor Zulassung, einer placebokontrollierten subkutanen Studie und einer placebokontrollierten intravenösen Studie nach Markteinführung untersucht.

Die Daten in der folgenden Tabelle spiegeln 674 SLE-Patienten mit intravenöser Benlysta-Exposition (10 mg/kg intravenöse Infusion über 1 Stunde an den Tagen 0, 14, 28 und anschließend über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen alle 28 Tage) wider, von denen 472 mindestens 52 Wochen exponiert wurden und 556 SLE-Patienten, die einmal pro Woche, für bis zu 52 Wochen, 200 mg Benlysta subkutan erhielten. Die angeführten Sicherheitsdaten schließen bei einigen Patienten Daten von Zeitpunkten nach Woche 52 ein und beinhalten auch Daten aus Berichten nach Markteinführung.

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

Nebenwirkungen wurden bei 87 % der mit Benlysta und 90 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (die bei ≥ 5 % der SLE-Patienten unter Benlysta plus Standardtherapie und ≥ 1 % häufiger als unter Placebo auftraten) waren virale Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Diarrhö. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug unter Benlysta 7 % und unter Placebo 8 %.

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. Die angegebene Häufigkeit ist die höchste, die unter einer der beiden Formulierungen beobachtet wurde.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle Infektionen, z. B. Bronchitis, Harnwegsinfekt
	Häufig	Virale Gastroenteritis, Pharyngitis, Nasopharyngitis, virale Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen*
	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
	Selten	Nicht-akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
	Gelegentlich	Suizidverhalten, Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Migräne
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle**
	Gelegentlich	Angioödem, Urtikaria, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Infusions- oder injektionsbezogene systemische Reaktionen*, 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 Dyspnoe, einhergehen. Als „Infusions- oder injektionsbezogene systemische Reaktionen“ 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 Anzeichen und Symptomen lassen sich Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen nicht immer voneinander abgrenzen.

** Gilt nur für die subkutane Formulierung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Daten wurden von den intravenösen klinischen Studien (nur 10 mg/kg intravenöse Gaben) und der subkutanen klinischen Studie zusammengefasst. Psychiatrische Erkrankungen schließen außerdem Daten aus einer Studie nach Markteinführung ein.

Infusions- oder injektionsbezogene systemische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen: Infusions- oder injektionsbezogene systemische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden im Allgemeinen am Tag der Verabreichung beobachtet, aber akute Überempfindlichkeitsreaktionen können auch einige Tage nach der Gabe auftreten. Patienten mit multiplen Arzneimittelallergien oder signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte können ein erhöhtes Risiko haben.

Die Inzidenz von Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen innerhalb von 3 Tagen nach einer intravenösen Verabreichung betrug in der Gruppe mit Benlysta 12 % und in der Placebogruppe 10 %. Bei 1,2 % bzw. 0,3 % der Patienten musste die Behandlung auf Dauer abgesetzt werden.

Die Inzidenz der systemischen Reaktionen nach Injektion und der Überempfindlichkeitsreaktionen innerhalb von drei Tagen nach subkutaner Verabreichung betrug 7 % in der Benlysta-Gruppe und 9 % in der Placebogruppe. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen nach subkutaner Gabe von Benlysta, die ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderten, wurden bei 0,2 % der Patienten in der Benlysta-Gruppe und keinem Patienten der Placebogruppe berichtet.

Infektionen: Die Gesamtinzidenz von Infektionen in intravenösen und subkutanen Studien betrug in beiden Gruppen unter Benlysta oder Placebo jeweils 63 %. Infektionen, die in der Benlysta-Gruppe bei mindestens 3 % der Patienten und um mindestens 1 % häufiger auftraten als in der Placebogruppe, waren virale Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und bakterielle Harnwegsinfektionen. Schwerwiegende Infektionen traten bei 5 % der mit Benlysta oder Placebo behandelten Patienten auf, schwerwiegende opportunistische Infektionen bei 0,4 % der Patienten unter Benlysta bzw. 0 % in der Placebogruppe. Infektionen, die einen Abbruch der Behandlung zur Folge hatten, traten bei 0,7 % der mit Benlysta behandelten Patienten und 1,5 % der Placebo-Patienten auf. Einige Infektionen verliefen schwer oder tödlich.

Psychiatrische Erkrankungen: In den intravenösen klinischen Studien vor Zulassung wurden bei 1,2 % (8/674) der Patienten, die 10 mg/kg Benlysta erhielten, und bei 0,4 % (3/675) der Patienten, die Placebo erhielten, schwerwiegende psychiatrische Ereignisse berichtet. Schwere Depressionen wurden bei 0,6 % (4/674) der Patienten, die 10 mg/kg Benlysta erhielten, und bei 0,3 % (2/675) der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Es gab zwei Suizide bei den mit Benlysta behandelten Patienten (einschließlich einem Patienten, der 1 mg/kg Benlysta erhielt).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nach Markteinführung, in der 10 mg/kg Benlysta intravenös verabreicht wurden, wurden bei 1,0 % (20/2002) der Patienten, die Benlysta erhielten, und bei 0,3 % (6/2001) der Patienten, die Placebo erhielten, schwerwiegende psychiatrische Ereignisse berichtet. Schwere Depressionen wurden bei 0,3 % (7/2002) der Patienten, die Benlysta erhielten, und bei < 0,1 % (1/2001) der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Suizidgedanken, -verhalten oder Selbstverletzung ohne Suizidabsicht betrug insgesamt 0,7 % (15/2002) der Patienten, die Benlysta erhielten, und 0,2 % (5/2001) in der Placebogruppe. In keiner der beiden Gruppen wurde ein Suizid berichtet.

Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte wurden von den intravenösen Studien nicht ausgeschlossen.

In der subkutanen klinischen Studie, die Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte ausschloss, wurden bei 0,2 % (1/556) der Patienten, die Benlysta erhielten, schwerwiegende psychiatrische Ereignisse gemeldet und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt. Es gab in keiner der beiden Gruppen schwerwiegende Depressions-bezogene Ereignisse oder Suizide.

Leukopenie: Die Inzidenz von Leukopenien, die als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden, betrug in der Benlysta-Gruppe 3 % und in der Placebogruppe 2 %.

Reaktionen an der Injektionsstelle: In der subkutanen Studie betrug die Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle 6,1 % (34/556) in der Benlysta-Gruppe und 2,5 % (7/280) in der Placebogruppe.

Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (am häufigsten Schmerz, Hautrötung, Hämatom, Pruritus und Induration) waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Die Mehrheit musste die Behandlung nicht abbrechen.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

Belimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper mit Spezifität für das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS, auch BAFF oder TNFSF13B genannt). Belimumab blockiert die Bindung von löslichem BLyS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Belimumab 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

Die medianen IgG-Spiegel waren in Woche 52 bei mit Benlysta behandelten Patienten um 11 % reduziert verglichen mit einem Anstieg von 0.7 % bei Patienten der Placebogruppe.

Bei Patienten mit Anti-dsDNA-Antikörpern zu Studienbeginn waren die medianen Anti-dsDNA-Antikörperspiegel in Woche 52 bei mit Benlysta behandelten Patienten um 56 % reduziert verglichen mit 41 % bei Patienten mit Placebo-Gabe. Unter den Patienten mit Anti-dsDNA-Antikörpern zu Studienbeginn waren in Woche 52 18 % der mit Benlysta behandelten Patienten Anti-dsDNA-Antikörper-negativ gegenüber 15 % der Patienten mit Placebo-Gabe.

Bei Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen wurde eine Normalisierung der Werte für C3 und C4 in Woche 52 bei 42 % bzw. 53 % der mit Benlysta behandelten und bei 21 % bzw. 20 % der Placebo-Patienten beobachtet.

Benlysta reduzierte signifikant die zirkulierenden Gesamt-B-Zellen, sowie transitionale, naive und SLE-B-Zellen sowie Plasmazellen in Woche 52. Reduktionen der naiven und B-Transitional-Zellen sowie der SLE-B-Zell-Subtypen wurden bereits in Woche 8 beobachtet. Gedächtniszellen waren anfangs erhöht und sanken bis Woche 52 langsam auf das Niveau zu Studienbeginn.

Die B-Zell- und IgG-Antwort auf eine langfristige intravenöse Benlysta-Behandlung wurde in einer unkontrollierten Verlängerungsstudie untersucht. 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 von naiven 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 stabil oder nahm ab.

Immunogenität

In der subkutanen Studie, in der Proben von mehr als 550 Patienten mit SLE untersucht wurden, wurden während oder nach subkutaner Therapie mit 200 mg Belimumab keine Anti-Belimumab-Antikörper gefunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Subkutane Injektion

Die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Benlysta wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Phase-III Studie (HGS1006-C1115, BEL112341) bei 836 erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose SLE gemäß der Kriterien des „American College of Rheumatology“ untersucht. Geeignete Patienten hatten einen aktiven SLE, definiert als SELENA SLEDAI-Score von ≥ 8 und beim Screening positive Testergebnisse auf anti-nukleäre Antikörper (ANA, Titer $\geq 1:80$ und/oder positives Ergebnis auf Anti-dsDNA-Antikörper [≥ 30 Einheiten/ml]). Die Patienten erhielten eine stabile SLE-Behandlung (Standardtherapie), bestehend aus (allein oder in Kombination): Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSARs oder anderen Immunsuppressiva. Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, wenn sie einen schweren aktiven Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) oder eine schwere aktive Lupusnephritis hatten.

Die Studie wurde in den Vereinigten Staaten, Südamerika, Europa und Asien durchgeführt. Das Medianalter der Patienten betrug 37 Jahre (Bereich: 18 bis 77 Jahre) und die Mehrzahl (94 %) waren Frauen. Hintergrundtherapien umfassten Kortikosteroide (86 %; $>7,5$ mg/Tag Prednison-Äquivalent 60 %), Immunsuppressiva (46 %) und Antimalariamittel (69 %). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten einmal wöchentlich für 52 Wochen 200 mg Belimumab oder Placebo subkutan.

Bei Studienbeginn zeigten 62,2 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI-Score ≥ 10), 88 % der Patienten hatten eine mukokutane, 78 % eine muskuloskeletale, 8 % eine hämatologische, 12 % eine renale und 8 % eine vaskuläre Organbeteiligung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt (SLE-Responder-Index), 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 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A-Organsystembeteiligungen oder

- keine 2 neuen BILAG B-Organsystembeteiligungen sowie
- keine Verschlechterung (Anstieg um $<0,30$ Punkte) des Physician Global Assessment Score (PGA)

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

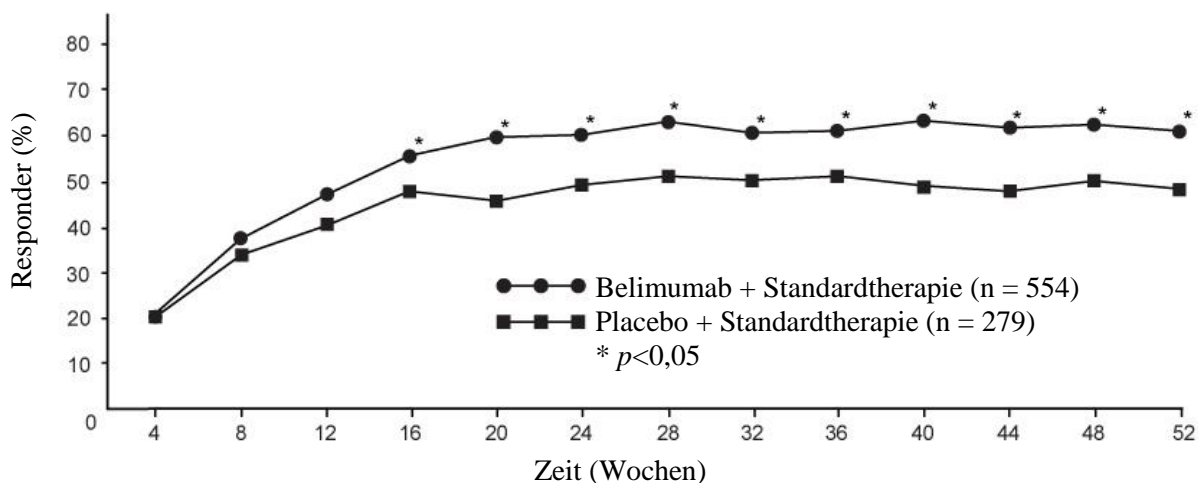
Tabelle 1: Ansprechrate in Woche 52

Ansprechen	Placebo (n=279)	Benlysta 200 mg pro Woche (n=554)
SLE-Responder-Index	48,4 %	61,4 % (p=0,0006)
Beobachteter Unterschied zu Placebo		12,98 %
Odds-Ratio (95%-KI) vs. Placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Einzelkomponenten des SLE-Responder-Index		
Prozentsatz der Patienten mit Reduktion des SELENA-SLEDAI-Score um ≥ 4 Punkte	49,1 %	62,3 % (p=0,0005)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im BILAG-Index	74,2 %	80,9 % (p=0,0305)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im PGA-Score	72,8 %	81,2 % (p=0,0061)

Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren in Woche 16 offensichtlich und blieben bis Woche 52 erhalten (Abbildung 1).

Abbildung 1. Anteil der SRI-Responder pro Visite



SLE-Schübe wurden anhand des modifizierten SELENA-SLEDAI-SLE-Flare-Index erfasst. Das Risiko des ersten Schubs wurde über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Benlysta-Gruppe gegenüber der Placebogruppe um 22 % reduziert (Hazard-Ratio=0,78; p=0,0061). Die mediane Zeit bis zum ersten Schub bei Patienten mit einem Schub war bei den mit Benlysta behandelten Patienten länger als unter Placebo (190 vs. 141 Tage). Schwere Schübe wurden über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Benlysta-Gruppe bei 10,6 % beobachtet gegenüber 18,2 % in der Placebogruppe (beobachteter Behandlungsunterschied = -7,6 %). Das Risiko für schwere Schübe wurde über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Benlysta-Gruppe um 49 % reduziert verglichen mit der Placebogruppe (Hazard-Ratio=0,51; p=0,0004). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren Schub der Patienten mit einem schweren Schub war bei mit Benlysta behandelten Patienten länger als in der Placebogruppe (171 vs. 118 Tage).

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 ≤7,5 mg Prednison/Tag verringert wurde, betrug unter Benlysta 18,2 % und unter Placebo 11,9 % (p=0,0732).

Benlysta zeigte gegenüber Placebo anhand der FACIT-Fatigue-Skala eine Besserung der Fatigue. Die adjustierte mittlere Änderung des Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 fiel unter Benlysta signifikant höher aus als unter Placebo (4,4 vs. 2,7; p=0,0130).

Die Subgruppen-Analyse des primären Endpunkts zeigte, dass der größte Nutzen bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität bei Studienbeginn erzielt wurde, einschließlich Patienten mit einem SELENA-SLEDAI-Score von ≥10 oder Patienten, die zur Kontrolle ihrer Erkrankung Steroide benötigten oder Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen.

Eine zusätzliche, zuvor identifizierte serologisch aktive Gruppe von Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen und positivem Anti-dsDNA-Test bei Studienbeginn, zeigte ebenfalls eine größere relative Antwort. Siehe Tabelle 2 für Ergebnisse dieser exemplarischen Gruppe mit höherer Krankheitsaktivität.

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

Untergruppe	Anti-dsDNA UND niedriges Komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg pro Woche
Ansprechrate im SRI in Woche 52 (%)	(n=108) 47,2	(n=246) 64,6 (p=0,0014)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		17,41
Schwere Schübe im Verlauf von 52 Wochen	(n=108)	(n=248)
Patienten mit schwerem Schub (%)	31,5	14,1
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		17,4
Zeit bis zu einem schweren Schub [Hazard-Ratio (95%-KI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p<0,0001)
Prednison-Reduktion um ≥ 25 % gegenüber Studienbeginn auf $\leq 7,5$ mg/Tag in den Wochen 24 bis 52* (%)	(n=70) 11,4	(n=164) 20,7 (p=0,0844)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		9,3
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 (Mittelwert)	(n=108) 2,4	(n=248) 4,6 (p=0,0324)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (medianer Unterschied)		2,1

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

Alter und ethnische Zugehörigkeit

An den kontrollierten klinischen Studien mit subkutan verabreichtem Benlysta nahmen zu wenige Patienten ≥ 65 Jahre und zu wenige Patienten mit schwarzer Hautfarbe teil, um aussagekräftige Schlussfolgerungen bezüglich der Auswirkungen der Faktoren Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit auf den klinischen Behandlungserfolg zu ziehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Benlysta wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten sind in der Fachinformation von Benlysta 120 mg und 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Benlysta zur subkutanen Verabreichung 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 subkutanen pharmakokinetischen Parametern basieren auf Populationsschätzungen von 661 Studienteilnehmern, bestehend aus 554 SLE-Patienten und 107 gesunden Studienteilnehmern, die Benlysta subkutan erhielten.

Resorption

Benlysta im Fertigpen oder in einer Fertigspritze wird über eine subkutane Injektion verabreicht.

Nach subkutaner Verabreichung betrug die Bioverfügbarkeit von Belimumab etwa 74 %. Die *Steady-State*-Exposition wurde bei subkutaner Gabe nach etwa 11 Wochen erreicht. Die maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Belimumab im *Steady-State* betrug 108 µg/ml.

Verteilung

Belimumab wurde mit einem *Steady-State*-Gesamtverteilungsvolumen (V_{ss}) von etwa 5 Litern in die Gewebe verteilt.

Biotransformation

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

Elimination

Nach subkutaner Verabreichung hatte Belimumab eine terminale Halbwertszeit von 18,3 Tagen. Die systemische Clearance betrug 204 ml/Tag.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche: Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur subkutanen Verabreichung von Benlysta bei Kindern und Jugendlichen vor.

Ältere Patienten: Benlysta wurde bei einer begrenzten Anzahl älterer Patienten untersucht. Der Faktor Lebensalter hatte der subkutanen 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 Belimumab durchgeführt. Im Rahmen seiner klinischen Entwicklung wurde Benlysta bei einer begrenzten Patientenanzahl mit SLE und leichter (Kreatinin-Clearance [KrCl] zwischen ≥ 60 und < 90 ml/min), mittelschwerer (KrCl zwischen ≥ 30 und < 60 ml/min) oder schwerer (KrCl zwischen ≥ 15 und < 30 ml/min) Beeinträchtigung der Nierenfunktion untersucht: 121 Patienten mit leichter und 30 Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion erhielten Benlysta subkutan; 770 Patienten mit leichter, 261 Patienten mit mittelschwerer und 14 Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion erhielten Benlysta intravenös.

Es wurde keine klinisch signifikante Reduktion der systemischen Clearance als Folge der Beeinträchtigung der Nierenfunktion beobachtet. 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/Body Mass Index (BMI)

Die Effekte von Körpergewicht und BMI auf die Belimumab-Exposition nach subkutaner Verabreichung wurden als klinisch nicht bedeutsam betrachtet. Das Gewicht hatte keinen signifikanten Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit. Daher wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

Umstellung von intravenöser auf subkutane Gabe

SLE-Patienten, die mit einem Wechselintervall von 1 bis 4 Wochen von 10 mg/kg intravenöser Gabe alle 4 Wochen auf einmal wöchentlich 200 mg subkutan umgestellt wurden, hatten vor ihrer ersten subkutanen Dosis eine Belimumab-Serumkonzentration nahe ihrer letztendlichen subkutanen *Steady-State-Trough*-Konzentration (siehe Abschnitt 4.2).

Auf Basis einer Simulation mit populationspharmakokinetischen Parametern waren die durchschnittlichen Belimumab *Steady-State*-Konzentrationen bei 200 mg subkutan jede Woche vergleichbar mit 10 mg/kg intravenös alle 4 Wochen.

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 Belimumab 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

Argininhydrochlorid
Histidin
Histidinmonohydrochlorid
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Benlysta Fertigspritze oder ein einzelner Benlysta Fertigpen kann bei Temperaturen bis zu maximal 25°C für bis zu 12 Stunden aufbewahrt werden. Die Spritze oder der Pen müssen vor Licht geschützt werden und sie müssen verworfen werden, wenn sie nicht innerhalb von 12 Stunden verwendet wurden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigpen

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) in einem Fertigpen.

Packungsgrößen zu 1 oder 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 Einzeldosis-Fertigpens (3 Packungen mit 4 Fertigpens).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) und einer Nadelkappe.

Packungsgrößen zu 1 oder 4 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Benlysta in einem Fertigpen oder einer Fertigspritze werden am Ende der Packungsbeilage gegeben (Schrittweise Anleitung).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/700/003	1 Fertigpen
EU/1/11/700/004	4 Fertigpens
EU/1/11/700/005	12 (3x4) Fertigpens (Bündelpackung)
EU/1/11/700/006	1 Fertigspritze
EU/1/11/700/007	4 Fertigspritzen

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 10/2019

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