

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENLYSTA® 120 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakonda 120 mg liyofilize belimumab (hazırlandıktan sonra 80 mg/ml)

Yardımcı madde:

Sodyum sitrat dihidrat.....4.1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi için beyaz-kirli beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BENLYSTA® standart tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip (pozitif anti-dsDNA ve düşük kompleman düzeyi gibi) otoantikoru pozitif yetişkin sistemik lupus eritematozlu hastalarda standart tedaviye ilave olarak kullanımda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Önerilen doz tedavinin ilk 0., 14. ve 28. günlerinde, daha sonrasında 4 haftada bir kez 10 mg/kg şeklinde uygulanır.

Uygulama şekli

Premedikasyon

Belimumab infüzyonu öncesinde oral bir antihistaminik ve/veya bir antipiretik ile premedikasyon uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Belimumab intravenöz infüzyon ile uygulanır ve uygulama öncesinde hazırlanmalı ve seyreltilmelidir (bkz. bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

Belimumab anafilaksi dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonlarını tedavi edebilecek sağlık uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

İnfüzyonun uygulanmasından birkaç saat sonra hastalarda akut hipersensitivite belirtilerinin meydana geldiği gözlenmiştir. Uygun başlangıç tedavi semptomları sonrasında klinik açıdan önemli reaksiyonların tekrarladığı da görülmüştür. Bu nedenle, BENLYSTA bu tip reaksiyonların bir an önce kontrol edilebileceği kaynakların bulunduğu ortamlarda uygulanmalıdır.

Geç başlangıçlı reaksiyon olasılığını göz önünde bulundurarak, hastaların uzun süre (birkaç saat), en az ilk iki infüzyon sonrasına kadar klinik gözetim altında kalmaları gerekmektedir.

Belimumab en az 1 saatlik infüzyon ile uygulanmalıdır.

Belimumab intravenöz enjeksiyon ya da bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

Hasta infüzyon reaksiyonu geliştirirse, infüzyon hızı yavaşlatılmalı ya da infüzyona ara verilmelidir.

Hasta yaşamı tehdit etme potansiyeli olan advers reaksiyon geliştirirse infüzyon hemen kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Belimumab uygulaması sırasında ve uygulama ardından uygun bir süre izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8. İstenmeyen etkiler).

Ciddi aktif lupus nefriti veya ciddi aktif merkezi sinir sistemi tutulumlu lupus hastalarında BENLYSTA etkisine ait yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük hastalarda yapılmış belimumab çalışması bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda belimumabın güvenlik ve etkililiğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Veri sınırlı olmakla birlikte doz ayarlaması önerilmez (bkz. Farmakokinetik özellikler). 65 yaş üstü hastalar üzerindeki veriler, çalışılan popülasyonun 1.6%'sıyla sınırlandırılmıştır. Bundan dolayı, potansiyel yararın riskten fazla olmadığı durumlarda yaşlı hastalarda BENLYSTA kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda belimumab ile çalışma yapılmamıştır.

Belimumab böbrek yetmezliği olan sınırlı sayıda SLE hastasında uygulanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Farmakokinetik özellikler). Ancak ciddi yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda belimumab ile çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz değişikliği gerektirme olasılığı düşüktür (bkz. Farmakokinetik özellikler).

4.3. Kontrendikasyonlar

Belimumab anafilaksi gelişmiş hastalarda, etkin madde veya yardımcı maddelerden (bkz. 6.1 Yardımcı maddelerin listesi) birine aşırı duyarlılık var ise kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki hasta gruplarında belimumab çalışılmamıştır ve önerilmez:

- Ciddi aktif merkezi sinir sistemi lupusu

- Ciddi aktif lupus nefriti
- HIV
- Şu an Hepatit B veya C hastası veya daha önce geçirilmiş
- Hipogamaglobulinemi (IgG<400 mg/dl) veya IgA eksikliği (IgA<10 mg/dl)
- Önemli organ nakli veya hematopoetik kök hücre nakli veya böbrek nakli geçirmiş

B hücre hedefli tedavi ve siklofosfamid ile eşzamanlı kullanım

Belimumabın diğer B hücre hedefli tedaviler ya da intravenöz siklofosfamid kombinasyonu halinde çalışması bulunmamaktadır. Belimumab diğer B hücre hedefli tedaviler ya da siklofosfamid ile eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite

Belimumab uygulaması şiddeti ve ölümcül olabilen infüzyon ve hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. Şiddetli reaksiyon ortaya çıktığında belimumab uygulaması durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Hipersensitivite reaksiyonların riski özellikle en çok ilk 2 infüzyonda görülür fakat yinede uygulanan her infüzyon için risk ihtimali düşünülmelidir. Çoklu ilaç alerjisi ya da belirgin hipersensitivite öyküsü olan hastalarda risk artabilir (*bkz. İstenmeyen etkiler*).

Belimumab infüzyonu öncesinde oral bir antihistaminik ve/veya bir antipiretik ile premedikasyon uygulanabilir. Premedikasyonunun infüzyon reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltıp azalmadığına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda şiddetli infüzyon ve hipersensitivite reaksiyonları hastaların <%1'ini etkilemiştir ve anafilaktik reaksiyon, bradikardi, hipotansiyon, anjiyoödem ve dispne gözlenmiştir. İnfüzyon reaksiyonları ilk iki infüzyon gününde daha sık ortaya çıkmış ve sonraki infüzyonlarda azalma eğilimi göstermiştir. Akut hipersensitivite reaksiyonlarının geç başladığı gözlenmiştir. Bu nedenle belimumab uygulaması sırasında ve sonrasında uygun bir süre izlenmelidir. Belimumab ile tedavi edilen hastalar bu reaksiyonların potansiyel riski, belirtileri ve semptomları ve hemen tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda, anafilaktik reaksiyonlar, bradikardi, hipotansiyon, anjiyoödem ve nefes darlığı içeren ciddi infüzyon ve hipersensitivite reaksiyonları hastaların yaklaşık 0.9%'unu etkilemektedir. İnfüzyon reaksiyonları ilk iki infüzyon sırasında daha sık görülmekte ve devam eden infüzyonlarda azalma göstermektedir. İnfüzyon uygulamasından birkaç saat sonra da hastalarda akut hipersensitivite reaksiyonlarının geliştiği rapor edilmektedir. Uygun başlangıç tedavi semptomları sonrasında klinik açıdan önemli reaksiyonların tekrarladığı da görülmüştür. Bu nedenle, BENLYSTA bu tip reaksiyonların bir an önce kontrol edilebileceği kaynakların bulunduğu ortamlarda uygulanmalıdır. Geç başlangıçlı reaksiyon olasılığını göz önünde bulundurarak, hastaların uzun süre (birkaç saat), en az ilk iki infüzyon sonrasında kadar klinik gözetim altında kalmaları gerekmektedir.

Ayrıca döküntü, mide bulantısı, yorgunluk, miyaji, baş ağrısı ve yüz ödemi gibi semptomları içeren gecikmiş tip, akut olmayan hipersensitivite reaksiyonları da gözlenmiştir.

Enfeksiyon riski

Diğer immünmodülatör ilaçlarda olduğu gibi, BENLYSTA'nın etki mekanizması enfeksiyon gelişme riskini artırabilir. BENLYSTA tedavisi sırasında enfeksiyon gelişen hasta yakından izlenmelidir. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda belimumab kullanılmasına karar verilirken çok dikkatli olunmalıdır. Kronik enfeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda BENLYSTA tedavisi başlanmamalıdır.

Progresif multifokal lökoensefalopati

Benlysta ile SLE tedavisinde Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bildirilmiştir. Doktorlar, özellikle hastaların fark edemeyebileceği (örneğin, bilişsel, nörolojik ya da psikolojik belirti ve bulgular) PML düşündüren bulgular konusunda dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, bu belirti ve bulguların, herhangi birinin yeni ortaya çıkması ya da mevcut belirti ve bulgularda kötüye gidiş olması durumunda takibe alınmalı ve bu tür belirti ve bulguların gelişmesi durumunda, hastanın bir nöroloji uzmanına yönlendirilmesi ve PML açısından uygun tanısal yöntemler düşünülmelidir. Eğer PML'den şüpheleniliyorsa, PML olmadığı belirlenene kadar, hastaya başka doz verilmemelidir.

Malignite riski

Diğer immünmodülatör ilaçlarda olduğu gibi, BENLYSTA malignite gelişme riskini artırabilir. Malignite geçmişi olan veya malignite gelişmiş olan hastalarda BENLYSTA tedavisi düşünülürken dikkati olunmalıdır. Son 5 yıl içerisinde bazal veya skuamöz hücreli cilt kanseri veya uterin serviks kanseri dışında kalan malign neoplazm geçirmiş hastalarda çalışma yapılmamıştır.

İmmünizasyon

Klinik güvenliliği saptanmadığından canlı aşılarda BENLYSTA ile eşzamanlı olarak ya da 30 gün öncesinde uygulanmamalıdır. BENLYSTA kullanan hastalara canlı aşı uygulanmış kişilerden sekonder enfeksiyon bulaşmasına ilişkin veri bulunmamaktadır. Etki mekanizması nedeniyle belimumab immünizasyon yanıtını bozabilir. Belimumab kullanan hastalarda eşzamanlı aşılamının etkililiği bilinmemektedir. Mevcut sınırlı veri belimumab uygulaması öncesinde yapılmış immünizasyona karşı gelececek koruyucu immün yanıtın sağlanmasını önemli düzeyde etkilemediğini ileri sürmektedir.

Sodyum içeriği

BENLYSTA'nın her dozu 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva etmektedir; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BENLYSTA ile ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

SLE hastaları ile yürütülen klinik çalışmalarda eşzamanlı mikofenolat mofetil, azatioprin, hidoksiklorokin, metotreksat, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, aspirin ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri kullanımı belimumab maruziyetinde anlamlı etki göstermemiştir (bkz. *Farmakokinetik özellikler*).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar BENLYSTA tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 4 ay etkili kontrasepsiyon uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

BENLYSTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri sınırlıdır. Resmi bir çalışma yürütülmemiştir. Belimumab dahil olmak üzere immünoglobulin G (IgG) antikorları plasenta bariyerini geçebilir.

BENLYSTA gebelik sırasında yalnızca anneye potansiyel yararı fetüse vereceği zarardan fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Hayvan çalışmaları maternal toksisite, gebelik ya da embriyofötal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemiştir. Tedavi ile ilişkili bulgular yenidoğan maymunlarda B hücrelerinde geri dönüşlü azalma ile sınırlı kalmıştır (bkz. *Klinik öncesi güvenlik verileri*).

Laktasyon dönemi

Belimumabın anne sütüne ya da ağızdan alındıktan sonra sistemik dolaşıma geçtiğine ilişkin veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte sinomolgus maymunlarında belimumab süte geçmiştir.

Belimumabın laktasyon sırasında kullanımının güvenliliği saptanmamıştır. Maternal antikorlar anne sütüne geçtiğinden bebeğin emzirilmesi ve annenin tedavisinin önemi dikkate alınarak emzirmenin ya da belimumab tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Belimumabın insanda fertiliteye etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında erkek ya da dişi fertilitesine etkisi değerlendirilmemiştir (bkz. *Klinik öncesi güvenlik verileri*).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BENLYSTA'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini araştıran çalışma yürütülmemiştir. Belimumab farmakolojisi dikkate alındığında bu aktiviteler üzerinde zararlı etkiye yol açması beklenmemektedir.

Hastanın karar verme, motor ve bilişsel yetenekler gerektiren işleri yapma yeteneği düşünülürken, hastanın klinik durumu ve belimumabın güvenlik profili dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

BENLYSTA'nın güvenliliği SLE hastalarında üç plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Pazarlama sonrası bildirimlerden elde edilen veriler de dahil edilmiştir.

Aşağıdaki veriler belimumab kullanan 674 SLE hastasından elde edilmiştir; 472 hasta 52 haftaya kadar belimumab kullanmıştır. Hastalara 52 hafta boyunca 28 günde bir 0, 14 ve 28. günlerde 10 mg/kg intravenöz belimumab 1 saatlik periyotta uygulanmıştır.

Hastaların çoğu kortikosteroid, immünomodülatör ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar olmak üzere bir ya da daha fazla eşzamanlı SLE tedavisi kullanmıştır.

İstenmeyen etkiler BENLYSTA ile tedavi görmüş hastaların 93%'ü ve plasebo ile tedavi görmüş hastaların 92%'sinde rapor edilmiştir. En sık rapor edilen istenmeyen etkiler bulantı, diyare ve yüksek ateştir. BENLYSTA ile tedavi görmüş ve plasebo ile tedavi görmüş hastaların her ikisinde de istenmeyen etkileri sebebiyle tedaviyi bırakan hastaların oranı 7%'dir.

Advers reaksiyonlar MedDRA vücut sistem organ sınıflandırmasına ve aşağıdaki sıklık kategorilerine göre aşağıda yer almaktadır.

Çok yaygın $\geq 1/10$, yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$, yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$, seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$, çok seyrek $< 1/10.000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar/bozukluklar

Çok yaygın: Bronşit ve sistit gibi bakteriyel enfeksiyonlar

Yaygın: Viral gastroenterit, faranjit, nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite reaksiyonu*

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Migren

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ağrı ekstremiteler

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi, infüzyon ile ilişkili reaksiyon*

* "Hipersensitivite reaksiyonu" anafilaksi dahil bir grup terimi ve hipotansiyon, anjiyoödem, ürtiker ya da diğer döküntüler, kaşıntı ve dispne semptomlarını kapsamaktadır. "İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon" bir grup terimi ve bradikardi, miyalji, baş ağrısı, döküntü, ürtiker, pireksi, hipotansiyon, hipertansiyon, baş dönmesi ve artralji semptomlarını kapsar. Belirti ve semptomların örtüşmesi nedeniyle olguların tümünde hipersensitivite reaksiyonları ve infüzyon reaksiyonlarının ayrıştırılması mümkün değildir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon reaksiyonları ve aşırı duyarlılık: İnfüzyon sırasında ya da infüzyon ile aynı günde ortaya çıkan infüzyon reaksiyonları ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansı, Benlysta alan grupta %17 ve plasebo alan grupta %15 olup sırasıyla %1 ve %0.3'ünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir.

Bu reaksiyonlar genellikle infüzyon gününde görülmüştür ancak akut aşırı duyarlılık reaksiyonları, dozun uygulandığı günden sonraki gün de görülebilir. Çoklu ilaç alerjisi ya da önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilir.

Ayrıca döküntü, mide bulantısı, yorgunluk, miyaji, baş ağrısı ve yüz ödemi gibi semptomları içeren gecikmiş tip, akut olmayan hipersensitivite reaksiyonları da gözlenmiştir.

Enfeksiyonlar: Genel enfeksiyon insidansı, Benlysta alan grupta %70 iken plasebo alan grupta %67'dir. Benlysta hastalarının en az %3'ünde ve plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında en az %1 daha sık meydana gelen enfeksiyonlar nazofarenjit, bronşit, farenjit, sistit ve viral gastroenterit olmuştur. Ciddi enfeksiyonlar, Benlysta ve plasebo alan hastaların %5'inde görülmüştür. Tedavinin sonlandırılmasına neden olan enfeksiyonlar, Benlysta alan hastaların %0.6'sında ve plasebo alan hastaların %1'inde gözlenmiştir. Benlysta ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Lökopeni: Advers olay olarak bildirilen lökopeni insidansı, Benlysta alan grupta %4 ve plasebo alan grupta %2 olarak belirlenmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar: Uykusuzluk, Benlysta alan hastaların %7'sinde ve plasebo alan hastaların %5'sinde görülmüştür. Depresyon, Benlysta ve plasebo alan hastaların sırasıyla %5 ve %4'ünde bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar: Benlysta ile tedavi edilen obez hastalar ($VKİ >30 \text{ kg/m}^2$), plaseboya göre ve normal beden ağırlığı olan hastalar ($VKİ \geq 18.5$ ila $\leq 30 \text{ kg/m}^2$) ile karşılaştırıldığında daha sık bulantı, kusma ve diyare oranları bildirmiştir. Obez hastalardaki bu gastrointestinal olayların hiçbirisi ciddi değildir.

Belimumab ile ilişkili klinik olarak önemli ve tedavinin sürekli olarak kesilmesini gerektiren hipersensitivite reaksiyonu hastaların %0.4'ünde bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle infüzyon gününde gözlenmiştir ve çoklu ilaç alerji ya da önemli düzeyde hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan hastalarda risk artabilir. Akut hipersensitivite reaksiyonlarının başlamasının infüzyondan sonra birkaç saat geciktiği, uygun tedavi ile semptomların düzelmesi ardından klinik olarak anlamlı reaksiyonların tekrarı gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belimumab doz aşımına ilişkin klinik deneyim bulunmamaktadır.

İnsanlarda 20 mg/kg'a kadar verilen 2 dozda 21 günlük infüzyon 1, 4 ya da 10 mg/kg dozlara göre advers reaksiyon insidansı ve şiddetinde artışa yol açmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici immünsüpresif ilaçlar
ATC Kodu: L04AA26

Etki mekanizması

Tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesi olan B Lenfosit Stimülatörü (BLyS, BAFF ve TNFSF13 olarak da adlandırılır), B hücre apoptozunu baskılar ve B hücrelerinin immünglobulin üreten plazma hücresine farklılaşmasını uyarır. BLyS SLE hastalarında aşırı salgılanarak plazma BLyS düzeyinin yükselmesine yol açar. SLE hastalık aktivitesi (Lupus Eritematoz Ulusal Değerlendirmesinde Östrojen Güvenliliği-Sistemik Lupus Eritematoz Hastalık Aktivitesi İndeksi [SELENA-SLEDAI] ile değerlendirilen) ve plazma BLyS düzeyi arasında güçlü bir ilişki vardır.

Belimumab tam olarak insan IgG1 λ monoklonal antikorudur ve özgün olarak çözünebilir insan B Lenfosit Stimülatörünü bağlanarak biyolojik aktivitesini baskılar. Belimumab doğrudan B hücresine bağlanmaz fakat B Lenfosit Stimülatörüne bağlanarak belimumab otoreaktif B hücreleri de dahil olmak üzere B hücre sağkalımını baskılar ve B hücrelerinin immünglobulin üreten plazma hücresine farklılaşmasını azaltır.

Farmakodinamik etki

Yükselmiş serum IgG ve anti-dsDNA antikorlarının düzeyinde 8 hafta kadar erken sürede azalma gözlenmiş ve bu 52 hafta sürmüştür. Başlangıçta hipergamaglobulinemisi olan hastalarda 52 haftada normal düzeyin saptandığı hasta oranı belimumab ve plasebo tedavilerinde sırasıyla %49 ve %20 olmuştur. Başlangıçta anti-dsDNA antikorları olan belimumab kullanan hastalarda düzey 8 hafta kadar erken zamanda düşmüş ve 52 hafta sürmüştür; belimumab ile tedavi edilen hastaların %16'sında anti-dsDNA negatif bulunurken bu oran plasebo kullanan hastalarda %7 olmuştur.

Başlangıçta kompleman düzeyi düşük hastalarda belimumab tedavisi 4 hafta kadar erken zamanda kompleman artışına yol açmıştır ve bu artış sürmüştür. 52 haftada C3 ve C4 düzeyi belimumab grubunda sırasıyla hastaların %38 ve %44'ünde; plasebo grubundaki hastaların sırasıyla %17 ve %19'unda normal düzeye ulaşmıştır.

Belimumabın hedefi olan BLyS, B hücresi sağkalımı, farklılaşması ve proliferasyonu açısından kritik bir sitokindir. Belimumab 52 haftada dolaşımdaki B hücre sayısını ve naif, aktif, plazma ve SLE B hücresi gibi B hücresi alt tiplerini anlamlı derecede azaltmıştır. B hücresi azalması 8 hafta kadar erken zamanda saptanmıştır. Başlangıçta artan bellek hücreleri 52 haftada yavaş biçimde başlangıç düzeyine inmiştir.

İmmünojenite

Nötrleştirici antikorlar ve spesifik olmayan anti-ilâç antikorları (anti-drug antibody-ADA) açısından yöntemin hassasiyeti, toplanan örneklerde etkin maddenin varlığı ile sınırlanmaktadır. Bu nedenle, çalışma popülasyonunda nötrleştirici antikorların ve spesifik olmayan anti-ilâç antikorunun gerçek sıklığı bilinmemektedir.

İki faz III çalışmada 10 mg/kg grubunda 563 hastanın 4'ünde (%0.7) ve 1 mg/kg grubunda 559 hastanın 27'sinde (%4.8) kalıcı anti-belimumab antikorları gelişmiştir. 10 mg/kg grup için bildirilen sıklık yüksek ilâç konsantrasyonu nedeniyle tayin duyarlılığının düşük olmasına bağlı olarak gerçek orandan düşük olabilir.

Faz III çalışmalarda persistent-pozitif hasta grupları arasında plasebo, 1 mg/kg ve 10 mg/kg gruplarında sırasıyla 1/10 (%10), 2/27 (%7) ve 1/4 (%25) hastalar, dozun uygulandığı günde infüzyon reaksiyonları yaşamıştır; bu infüzyon reaksiyonlarının hiçbirisi ciddi değildir ve hafif ila orta şiddetlidir. Anti-ilâç antikorları rapor edilen az sayıda hasta ciddi/şiddetli yan etkiler bildirmiştir. Persistent-pozitif hastalar arasında infüzyon reaksiyonlarının oranları, plasebo

grubundaki ve 1 mg/kg ve 10 mg/kg gruplarındaki anti-ilaç antikorları negatif hastalardaki sırasıyla 75/552 (%14), 78/523 (%15) ve 83/559 (%15) oranları ile benzer olmuştur.

Nötralize edici antikorlar belimumab 1 mg/kg grubunda üç hastada saptanmıştır. Bununla birlikte anti-belimumab antikorları varlığı rölatif olarak yaygın değildir ve anti-belimumab antikor pozitifliği olan hasta sayısının az olması nedeniyle belimumab farmakokinetiği üzerine immünjenitenin etkisi ile ilişkili olarak kesin bir sonuca varılamamaktadır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Belimumab intravenöz infüzyon ile uygulanır. Belimumabın maksimum serum konsantrasyonu genel olarak infüzyon sırasında, kısa süre sonra veya infüzyon sonunda gözlenmiştir. Maksimum serum konsantrasyonu 313 mikrogram/ml bulunmuştur.

Dağılım:

Belimumab dokulara dağılır ve toplam dağılım hacmi 5.29 litredir.

Biyotransformasyon:

Belimumab bir proteindir ve beklenen metabolik yolağı proteolitik enzimlerle küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanmasıdır. Klasik biyotransformasyon çalışmaları yürütülmemiştir.

Eliminasyon:

Serum belimumab konsantrasyonu iki açınımlı olarak azalır; dağılım yarı ömrü 1.75 gün ve terminal yarı ömrü 19.4 gündür. Sistemik klerensi 215 ml/gün bulunmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Belimumab sınırlı sayıda yaşlı hastada çalışılmıştır. Çalışılan toplam SLE popülasyonunda yaş belimumab maruziyetini etkilememiştir. Bununla birlikte 65 yaş ve üzerindeki az sayıda hasta olması nedeniyle yaşın etkisi dışlanamaz.

Çocuklar ve ergenler

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Renal yetmezlik

Renal yetmezliğin belimumab farmakokinetiğine etkisini araştıran resmi çalışma yürütülmemiştir. Klinik geliştirme sırasında belimumab az sayıda renal yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 60 ml/dak., ve az sayıda kreatinin klerensi < 30 ml/dak. olan hasta) SLE hastasında uygulanmıştır. Belimumab klerensi ile birlikte proteinüri (≥ 2 g/gün) artmış olmakla birlikte kreatinin klerensi azalmıştır; bu etkiler beklenen değişim aralığı içindedir. Bu nedenle renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez.

Hepatik yetmezlik

Hepatik yetmezliğin belimumab farmakokinetiğine etkisini araştıran resmi çalışma yürütülmemiştir. Belimumab gibi IgG1 molekülleri karaciğer dokusu ile sınırlı olmayan proteolitik enzimlerle parçalanır; bu nedenle hepatik fonksiyon değişikliklerinin belimumab eliminasyonunu etkilemesi mümkün değildir.

Vücut ağırlığı/VKİ

Ağırlığa göre normalize edilen belimumab dozu, normalin altı beden ağırlıklı olgularda (VKİ <18.5) azalmış maruziyete ve obez olgularda (VKİ <30) artmış maruziyete neden olmaktadır. Maruziyetteki VKİ'ye bağlı değişiklikler, etkililikte karşılık gelen değişikliklere yol açmamıştır. 10 mg/kg belimumab alan obez olgularda artmış maruziyet, plasebo alan obez hastalar ile karşılaştırıldığında, AE ya da ciddi AE oranlarında genel bir artışa neden olmamıştır. Ancak obez hastalarda daha yüksek bulantı, kusma ve diyare oranları gözlenmiştir. Obez hastalardaki bu gastrointestinal olayların hiçbirisi ciddi değildir. Normalin altı beden ağırlığına sahip ya da obez olgularda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Diğer hasta özellikleri

Cinsiyet, ırk ya da etnik kökenin belimumab farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Vücut ağırlığı etkisi ağırlığa göre doz ayarlandığından dikkate alınmaktadır.

Klinik çalışmalar

Belimumabın etkililiği iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz III çalışmasında, 1 Amerikan Romatoloji Koleji sınıflandırma kriterlerine göre SLE tanısı konulmuş 1684 hastada değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda tarama sırasında SELENA-SLEDAI puanı ≥ 6 ve pozitif antinükleer antikor (ANA ya da anti-dsDNA) test sonuçları (ANA titrasyonu $\geq 1:80$ ve/veya pozitif anti-dsDNA [≥ 30 U/ml]) ile tanımlanan aktif SLE saptanmıştır. Hastalar aşağıdakileri (tek başına ya da kombinasyon halinde) içeren stabil SLE rejimi (standart bakım) kullanıyordu: kortikosteroidler, anti-malaryal ilaçlar, NSAİİ ya da diğer immünsüpresifler. Şiddetli aktif merkezi sinir sistemi SLE ya da şiddetli aktif lupus nefriti olan, daha önce B hücre hedefli tedavi görmüş olan, önceki yıl başka bir biyolojik araştırma ilacı kullanmış olan, HIV antikorlu, hepatit B yüzey antijeni ya da hepatit C antikorlu pozitif olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İlk çalışma 76 ve ikinci çalışma 52 hafta süreli olmakla birlikte iki çalışmanın tasarımı benzerdir. Her iki çalışmada 52 haftada primer sonlanımlara sahiptir.

Çalışma 1 (HGS1006-C1056) esas olarak Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da yürütülmüştür. Hastaların %70'i Beyaz, %14'ü Siyah, %13'ü Alaskalı ya da Kızılderili ve %3'ü Asya kökenlidir. Geri planda kullanılan ilaçlar kortikosteroidler (%76), immünsüpresifler (%56) ve anti-malaryal ilaçlardan (%63) oluşmuştur.

Çalışma 2 (HGS1006-C1057) Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Avustralya'da yürütülmüştür. Hastaların %38'i Asyalı, %26'sı Beyaz, %32'si Alaskalı ya da Kızılderili, %4'ü Siyah/Afrika kökenlidir. Geri planda kullanılan ilaçlar kortikosteroidler (%96), immünsüpresifler (%42) ve anti-malaryal ilaçlardan (%67) oluşmuştur.

İki çalışmada da medyan hasta yaşı 37 (18 -73) olup hastaların çoğu (%94) kadındır. Tarama sırasında hastalar SELENA-SLEDAI puanı (≤ 9 vs ≥ 10), proteinüri düzeyi (< 2 g / 24 saat vs ≥ 2 g / 24 saat) ve ırka göre tabakalandırılmış ve daha sonra standart tedavilerine ek

olarak belimumab 1 mg/kg, belimumab 10 mg/kg ya da plasebo tedavilerine randomize edilmiştir. Çalışma ilacı 48 ya da 72 hafta boyunca, 28 gün ara ile 0,14 ve 28.günlerde 1 saatlik periyotta intravenöz yol ile uygulanmıştır.

Primer etkinlik sonlanım noktası bir birleşik sonlanım (SLE Yanıt veren indeksi) olup başlangıça göre 52 haftada aşağıdaki kriterlerin her birinin karşılanması olarak tanımlanmıştır:

- SELENA-SLEDAI puanında ≥ 4 puan azalma
- Yeni bir BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) - A organ tutulum puanı ya da iki yeni BILAG B organ tutulum puanı olmaması
- Hekim Global Değerlendirme Puanında kötüleşme (< 0.30 puan artış) olmaması

SLE Yanıt veren İndeksi global hastalık aktivitesi azalmasının nesnel bir ölçümü olarak SELENA-SLEDAI puanını kullanır; BILAG indeksi özel bir organ sisteminde anlamlı kötüleşme olmamasını dikkate alır; PGA hastalık aktivitesindeki düzeltilmelerin hastanın genel durumunu bozmadan sağlanmasını dikkate alır.

Belimumab her iki çalışmada da SLE Yanıt veren İndeksi ve SELENA-SLEDAI puanları bileşenlerinde anlamlı düzelme sağlamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: 52 Haftada Yanıt Oranı

Yanıt	Çalışma 1		Çalışma 2		Çalışma 1 ve 2 Havuz analizi	
	Plasebo (n=275)	Belimumab 10mg/kg (n=273)	Plasebo (n=287)	Belimumab 10mg/kg (n=290)	Plasebo (n=562)	Belimumab 10mg/kg (n=563)
SLE Yanıt veren indeksi	%33.8	%43.2 (P=0.021)	%43.6	%57.6 (P=0.0006)	%38.8	%50.6 (P<0.0001)
SLE Yanıt veren indeksi bileşenleri						
SELENA- SLEDAI ≥ 4 azalma gösteren hasta oranı	%35.6	%46.9 (P=0.006)	%46.0	%58.3 (P= 0.0024)	%40.9	%52.8 (P<0.0001)
BILAG indeksinde kötüleşme olmayan hasta oranı	%65.1	%69.2 (P=0.32)	%73.2	%81.4 (P=0.018)	%69.2	%75.5 (P=0.019)
PGA kötüleşmesi olmayan hasta oranı	%62.9	%69.2 (P=0.13)	%69.3	%79.7 (P=0.0048)	%66.2	%74.6 (P=0.0017)

İki çalışmanın havuzlanmış verilerinin analizinde başlangıçta >7.5 mg/gün prednizon (ya da eşdeğeri) kullanan hastalarda 40-52 hafta arasında prednizon (ya da eşdeğeri) dozunun en az %25 azaltıldığı hasta oranı belimumab grubunda %17.9 ve plasebo grubunda %12.3 olmuştur (P=0.0451).

SLE alevlenmeleri SELENA SLEDAI puanında yalnızca > 12 artış ile tetiklenen şiddetli alevlenmeleri dışlayan Modifiye SELENA SLEDAI SLE Alevlenme İndeksi ile değerlendirilmiştir. Havuz analizinde ilk alevlenme medyan süresi belimumab grubunda plaseboya göre uzamıştır (risk oranı= 0.84, P=0.012). 52 haftalık gözlemlerde şiddetli alevlenme riski belimumab grubunda plasebo grubuna göre %36 azalmıştır (risk oranı= 0.64, P=0.0011).

Primer sonlanımın tek değişkenli ve çoklu değişkenli analizleri en fazla yararın SELENA SLEDAI puanı ≥ 10 olan hastalar dahil olmak üzere başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan, hastalık aktivitesi kontrolü için steroid gereksinim duyan ve kompleman düzeyi düşük olan hastalarda gözlemlendiğini saptamıştır.

Post-hoc analizler başlangıçta kompleman düzeyi düşük olan ve pozitif anti-dsDNA saptanan hastalarda yüksek yanıt saptandığını göstermiştir (Tablo 2). Bu hastalardan %64.5’inde başlangıçta SELENA SLEDAI puanı ≥ 10 bulunmuştur.

Tablo 2: Başlangıçta kompleman düzeyi düşük ve anti-dsDNA pozitif olan hastalar

Alt grup	Anti-dsDNA pozitif ve düşük kompleman	
BLISS-76 ve BLISS-52 havuz verisi	Plasebo (n=287)	Belimumab 10 mg/kg (n=305)
52 haftada SRI yanıt oranı (%)	31.7	51.5 (p<0.0001)
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)		19.8
52 haftada SRI yanıt oranı (kompleman ve anti-dsDNA değişiklikleri dışında) (%)	28.9	46.2 (p<0.0001)
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)		17.3
52 haftada şiddetli alevlenmeler		
Şiddetli alevlenme görülen hastalar (%)	29.6	19.0
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)		10.6
Şiddetli alevlenme zamanı [Risk oranı (%95 GA)]		0.61 (0.44, 0.85) (p=0.0038)
40 – 52 hafta arasında başlangıçta ≤ 7.5 mg/gün prednizon dozunda $\geq$ %25 azalma* (%)	(n=173) 12.1	(n=195) 18.5 (p=0.0964)
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)		6.3
Başlangıca göre 52 haftada FACIT-yorgunluk puanında düzelme (ortalama):	1.99	4.21 (p=0.0048)
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)		2.21
BLISS-76 çalışması	Plasebo (n=131)	Belimumab 10 mg/kg (n=134)
76 haftada SRI yanıt oranı (%)		
Gözlenen tedavi farkı vs plasebo (%)	27.5	39.6 (p=0.0160) 12.1

* Başlangıçta prednizon dozu >7.5 mg/gün olan hastalar arasında

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler tekrarlayan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi çalışmalarında insanlar için özel bir zarar saptamamıştır.

Maymunlarda intravenöz ve subkutan uygulama toksikolojik bulgu olmaksızın periferik dolaşımda ve lenfoid dokuda B hücre sayısında beklenen azalmaya yol açmıştır.

Gebe sinomolgus maymunlarında yürütülen üreme çalışmalarında 21 haftaya dek iki hafta ara ile intravenöz 150 mg/kg (insandaki maksimum klinik kullanımın yaklaşık 9 katı) uygulamada belimumab tedavisi maternal toksisite, gelişme toksisitesi ya da teratojenite açısından dolaylı/dolaysız zararlı etkiye yol açmamıştır. Tedavi ile ilişkili bulgular anne ve yenidoğanda geri dönüşlü B hücre azalması ve yenidoğanda IgM azalması ile sınırlı kalmıştır. Belimumab tedavisi kesildikten sonra B hücre sayısı yetişkin maymunlarda yaklaşık bir yıl ve yavrularda üç ayda düzelmiştir; IgM düzeyi altı ayda düzelmiştir.

Belimumab monoklonal bir antikor olduğundan genotoksisite çalışması yürütülmemiştir. Karsinojenite ya da fertilité ile ilgili çalışma da yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Sukroz
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

BENLYSTA %5 dekstroz ile geçimli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmamış flakon

2-8 C°'de saklanmalıdır.
Dondurulmamalıdır.
Işıktan korunmalı ve orijinal kutusunda saklanmalıdır.

Hazırlanmış çözelti

Enjeksiyonluk su ile hazırlanıp, normal serum fizyolojik ile seyreltildikten sonra 2-8 C°'de 8 saate kadar stabil kalır. Direkt güneş ışığı ile temastan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz olarak 120 mg belimumab içeren lateksiz silikonlu lastik tıpa ve flip-off conta ile yalıtılmış 5 ml Tip 1 cam flakon.

İlaç koruyucusuz tek kullanımlık flakon halinde bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlanması ve seyreltilmesi

Belimumab koruyucu içermez; bu nedenle hazırlanma ve seyreltilme işlemi aseptik koşullarda yapılmalıdır.

Buzdolabından çıkarıldıktan sonra flakon 10-15 dakika oda sıcaklığında tutulmalıdır.

BENLYSTA tek kullanımlık flakon 1.5 ml steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır. Elde edilen konsantrasyon 80 mg/ml olacaktır. Köpük oluşumunun önlenmesi için steril enjeksiyonluk su flakonu duvarına verilmelidir. Daha sonra toz dağılına dek 5 dakika aralıklarla 60 saniye yavaşça döndürerek karıştırılır. Çalkalanmamalıdır.

Hazırlama işlemi genellikle steril su eklendikten sonra 10-15 dakikada tamamlanır fakat 30 dakikaya dek sürebilir. Hazırlanmış çözelti güneş ışığından korunmalıdır. Hazırlama işlemi için mekanik karıştırıcı kullanıldığında hızı 500 rpm üzerinde olmamalı ve en fazla 30 dakika karıştırılmalıdır.

Hazırlanmış çözelti mat, renksiz ya da açık sarı renkte ve partikülsüzdür. İçinde küçük hava kabarcıkları olabilir.

Hazırlanmış ürün 250 ml %0.9'luk serum fizyolojik ile seyreltilir. %5'lik dekstroz belimumab ile geçimli olmadığından kullanılmamalıdır.

250 ml serum fizyolojik infüzyon torbası ya da şişesinden hazırlanan BENLYSTA çözeltisi hacmi kadar serum fizyolojik çekilir ve atılır. Daha sonra hazırlanmış BENLYSTA çözeltisi infüzyon torbası ya da şişesine eklenir. Karışması için yavaşça döndürülür. Flakondaki kullanılmamış çözeltiler atılmalıdır. Hazırlanmış çözeltilerde partikül ya da renk değişikliği gözlemlendiğinde kullanılmamalıdır.

Hazırlanan çözelti hemen kullanılmadığında direkt güneş ışığı ile temastan korunmalı ve 2-8 C°'de saklanmalıdır. Seyreltilmiş çözelti 2-8C°'de 8 saate kadar saklanabilir.

BENLYSTA çözeltisi hazırlanması ile infüzyonun sonlandırılmasına kadar 8 saatten uzun süre geçmemelidir.

BENLYSTA infüzyonu bir saatte uygulanır.

BENLYSTA infüzyon yolu ile eşzamanlı olarak başka bir ilaç uygulanmamalıdır.

Belimumab ile polivinilklorür ya da polyolefin torbalar arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza, B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel: 0 212 339 44 00

Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/379

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ