

奔麗生凍晶注射劑

Benlysta Powder for Solution for Infusion

Belimumab

衛署菌疫輸字第 000935 號

本藥限由醫師使用

定性與定量組成

每瓶含有 120 mg 或 400 mg 的 belimumab。調配後每 mL 溶液含有 80 mg 的 belimumab。

Belimumab 是利用哺乳類細胞系(NS0)，經基因重組技術製成的人類 IgG1 λ 單株抗體。

劑型

凍晶注射劑。

為白色至黃白色粉末，經調配成溶液後以供輸注使用。

臨床特性

【適應症】

「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人。」

高疾病活性定義（下列 3 點皆須符合）：

- (1) anti-dsDNA 陽性
- (2) 低補體
- (3) SELENA SLEDAI \geq 10

說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重狼瘡性腎炎及嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。

【劑量與用法】

合格醫師必須在診斷與治療SLE具有相當經驗才能開始與監督BENLYSTA的治療。

BENLYSTA應由接受過輸注訓練的合格醫療專業人員給藥。由於給予BENLYSTA可能會有嚴重或危及性命的過敏反應與輸注反應，病人曾在藥物輸注後數小時發生急性過敏反應症狀。亦曾觀察到在經過初步適當症狀處理後明顯臨床過敏反應再度出現(見警語及注意事項、副作用)。因此必須在可以立即取得相關資源及處理這些反應的環境給予BENLYSTA。考量晚發性過敏反應發生的可能性，病人接受BENLYSTA之後應留在可進行嚴密臨床監視的場所較長一段時間（數小時），尤其至少在頭兩次輸注BENLYSTA之後。需告知使用BENLYSTA的病人發生嚴重或危及性命的過敏反應之潛在風險及晚發性過敏反應或過敏反應再出現之可能性。此產品資訊應於每次病人接受BENLYSTA時交付病人。(見警語及注意事項)

目前尚無足夠資料來評估BENLYSTA用於嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡病人之療效，故不建議在這些情況下使用BENLYSTA(見警語及注意事項)。

劑量

在 *BENLYSTA* 輸注前，可考慮預先投藥（含抗組織胺劑，可併用或不併用解熱劑）。建議劑量為 10 mg/kg。在第 0、14 及 28 天給藥一次，之後每 4 週一次。必須持續評估病人的情況。若經 6 個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用 *BENLYSTA*。

- (1) 樞紐試驗結果顯示 1 mg/kg 也有療效(請參考臨床試驗結果)，並無證據顯示 10 mg/kg 比 1 mg/kg 為佳。
- (2) 依目前臨床試驗結果資料顯示本品臨床試驗至今最長為 76 週。BLISS-76 試驗在高疾病活性(low complement/anti-dsDNA positive)次族群於 76 週的分析顯示，在 10 mg/kg 組相較於安慰劑組(Placebo)有顯著的療效(見表二，臨床療效與安全性)。於 76 週整體族群分析，則顯示 *Benlysta* 與安慰劑組的療效相當。

特殊病人族群

● 老年人(> 65歲)

*BENLYSTA*用於老年人的療效及安全性尚未確立。由於> 65歲的資料僅佔受試族群的<1.6%，故不建議老年病人使用*BENLYSTA*，除非使用效益預期會高於風險。老年病人若需要*BENLYSTA*治療，則不需要調整劑量(見藥物動力學性質)。

● 腎功能不全者

*Belimumab*曾於少數的腎功能不全的SLE病人進行研究。

根據已知資訊，輕度、中度及重度腎功能不全者皆無需調整劑量。但由於缺乏資料，請謹慎使用於重度腎功能不全的病人(見藥物動力學性質)。

● 肝功能不全者

目前尚無針對肝功能不全者的專門研究。不過，肝功能不全者可能不太需要調整劑量(見藥物動力學性質)。

兒童

5歲以上兒童建議劑量為*BENLYSTA* 10 mg/kg。在第0、14及28天給藥一次，之後每4週一次。

*BENLYSTA*用於兒童(<5歲)的療效及安全性尚未確立。目前尚無資料。

用法

*BENLYSTA*是以靜脈輸注方式給藥，且給藥前必須經過調配與稀釋。有關本品給藥前之調配、稀釋及儲存說明，請見 *處置與操作特別注意事項*。

*BENLYSTA*必須以1小時的時間輸注給藥。

切勿直接靜脈注射(IV bolus) *BENLYSTA*。

病人若出現輸注反應，可減緩輸注速率或暫停輸注。但若發生可能危及生命的不良反應，則應立即停止輸注(見警語及注意事項、副作用)。

【禁忌症】

禁用於已知對本品主成分及任一賦形劑(見賦形劑)過敏的病人。

【警語及注意事項】

可追溯性

為了提高生物藥品的可追溯性，應清楚記錄所使用產品的商品名和批號。

尚無*BENLYSTA*用於下列成人及小兒病人族群的研究，故不建議使用於：

- 嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡
- 嚴重活躍的狼瘡性腎炎（見藥效學性質）
- 人類免疫不全病毒(HIV)
- 曾有 B 型或 C 型肝炎病史，或目前患有 B 型或 C 型肝炎（包括無症狀帶原者）
- 低 gamma 球蛋白血症(IgG <400 mg/dl)或 IgA 不足(IgA <10 mg/dl)
- 曾有重大器官移植、造血幹細胞/細胞/骨髓移植或腎臟移植病史

死亡

在臨床試驗對照期間，*BENLYSTA*組比安慰劑對照組有較多的死亡案例報告。在3個臨床試驗（共2133名病人）中，有14例死亡事件發生於安慰劑組對照雙盲治療期：發生率於安慰劑組為3/675（0.4%），而*BENLYSTA* 1 mg/kg組為5/673（0.7%），

BENLYSTA

4 mg/kg組為0/111（0%），*BENLYSTA* 10 mg/kg為6/674（0.9%）。並未發現某單一原因造成這些死亡案件。死亡原因包括感染、心血管疾病及自殺。

併用 B 細胞標靶治療或 Cyclophosphamide

尚無 *BENLYSTA* 與其他 B 細胞標靶治療或 cyclophosphamide 靜脈注射劑併用之研究。若 *BENLYSTA* 與其他 B 細胞標靶治療或 cyclophosphamide 併用時須謹慎。

輸注反應與過敏

給予 *BENLYSTA* 可能會有嚴重而致死的過敏反應與輸注反應。發生嚴重反應時，必須立即停止輸注 *BENLYSTA*，並給予適當的藥物治療（見劑量與用法）。發生過敏反應的風險在頭兩次輸注最高，然而在每次輸注時皆需考慮此風險。對於曾有多種藥物過敏或明顯藥物過敏反應病史的病人，此風險可能會增加。

可在輸注 *BENLYSTA* 前預先投予抗組織胺劑，併用或不併用解熱劑。但依目前資訊不足以判定輸注前給藥是否可減少輸注反應的頻率或嚴重度。

在 *BENLYSTA* 輸注前，可考慮預先投藥，含抗組織胺劑，可併用或不併用解熱劑。在臨床試驗中，約有 0.9%病人發生嚴重輸注及過敏反應，包括過敏性反應、心博過緩、低血壓、血管性水腫及呼吸困難。輸注反應較常發生在頭兩次的輸注，後續的輸注則有減少發生的傾向（見副作用）。

病人曾在藥物輸注後數小時發生急性過敏反應症狀。亦曾觀察到在經過初步適當症狀處理後明顯臨床過敏反應再度出現（見劑量與用法、副作用）。因此，必須在可以立即取得相關資源及處理這些反應的環境給予 *BENLYSTA*。考量晚發性過敏反應發生的可能性，病人接受 *BENLYSTA* 後應留在可進行嚴密臨床監視的場所一段時間（數小時），尤其至少在頭兩次輸注 *BENLYSTA* 之後。病人應被告知過敏反應可能發生於輸注當天或輸注後一天，並被告知可能發生的徵象及症狀及治療後症狀出現的可能性。病人應被教導當這些症狀出現時，應立即尋求醫療照護。此產品資訊，應於每次病人接受 *BENLYSTA* 時交付病人（見劑量與用法）。

觀察到非急性延緩型之過敏反應，症狀包含皮疹、噁心、疲勞、肌肉痛、頭痛及臉部水腫。

感染

由於 *BENLYSTA* 的作用機轉可能會增加成人和小兒狼瘡病人發生感染（含伺機性感染）的風險，而年齡較小的兒童則處於增加的風險中。在服用免疫抑制劑的紅斑性狼瘡病

人上曾發生過包含致命案例的嚴重感染(見副作用)，若醫師考慮讓嚴重或慢性感染或有復發感染病史的病人使用 *BENLYSTA*，應特別謹慎。病人若於 *BENLYSTA* 治療期間發生感染，應密切監測該病人並謹慎考慮暫停免疫抑制治療包含 *BENLYSTA*，直到感染復原。目前未知 *BENLYSTA* 用於開放性或潛伏性結核病人的風險。

憂鬱症

在對照臨床試驗中，*BENLYSTA* 組(16%)比安慰劑組(12%)報告較多精神系統不良事件。主要差別來自於憂鬱症相關事件(*BENLYSTA* 6.3% 與安慰劑組 4.7%)，失眠(*BENLYSTA* 組 6.0%與安慰劑組 5.3%)及焦慮(*BENLYSTA* 組 3.9%及安慰劑組 2.8%)，嚴重精神系統不良事件比例在接受 *BENLYSTA* 之病人占 0.8% (1 mg/kg 占 0.6%，而 10 mg/kg 占 1.2%)；在接受安慰劑的病人則為 0.4%。

BENLYSTA 組有 0.4% (6/1458)病人報告有嚴重憂鬱症，而安慰劑組則有 0.1% (1/675)。接受 *BENLYSTA* 的病人中有 2 例自殺(0.1%)案例。大多數報告嚴重憂鬱症或自殺行為的病人都有憂鬱症病史或其它嚴重精神疾患，而且大多正在接受精神藥物治療。目前，未知 *BENLYSTA* 治療是否與這些事件風險增加相關。應教導接受 *BENLYSTA* 治療的病人，若他們發生新的憂鬱症狀或原有憂鬱症狀加重，有自殺意念或其他情緒變化，應向其醫療照護者尋求協助。

憂鬱症與自殺

在對照臨床試驗中，施打 *BENLYSTA* 的病人有較頻繁之精神系統不良事件（憂鬱、自殺意念和行為），1 例自殺案例為施打 10mg / kg 的病人，另一例自殺案例為施打 1mg / kg 的病人（見不良反應）。在使用 *BENLYSTA* 治療之前，醫生應該仔細評估憂鬱和自殺的風險，考慮病人的病史和當前的精神狀態，並在治療期間繼續監測病人。醫生應建議病人（適當時也應告知照護人員）假使出現新的或惡化的精神症狀，則必需聯繫其醫療提供者。對於出現這些症狀的病人，應仔細評估 *BENLYSTA* 持續治療的風險和益處。

疫苗接種

由於臨床安全性尚未建立，因此於 *BENLYSTA* 治療前 30 天內與 *BENLYSTA* 治療期間不應同時接種活性減毒疫苗。目前沒有接種活性減毒疫苗者所發生的感染繼發傳播感染給接受 *BENLYSTA* 治療者的資料。Belimumab 的作用機轉可能會干擾疫苗接種的反應，然而，一個小型試驗評估接種 23 價肺炎鏈球菌疫苗的反應發現，在對不同血清型的整體免疫反應，服用 *BENLYSTA* 的紅斑性狼瘡病人與服用其他免疫抑制治療的病人都很類似。尚無足夠資料可定論接受 *BENLYSTA* 治療者接種疫苗後產生保護反應的能力。有限的資料顯示，*BENLYSTA* 治療前所接種的疫苗，其免疫保護反應的維持並未受到 *BENLYSTA* 的影響。在一項次研究中，少部分曾接受破傷風、肺炎或流行感冒疫苗的病人在接受 *BENLYSTA* 治療後，其疫苗的保護效價仍能維持。

惡性腫瘤與淋巴增生疾患

免疫調節劑(含 belimumab)可能會增加發生惡性腫瘤的風險。若考慮讓有惡性腫瘤病史或已產生惡性腫瘤的病人以 belimumab 治療，應特別謹慎。除了已經完全切除或有適當治療的基底或鱗狀細胞皮膚癌及子宮頸癌病人之外，本品尚未研究用於近五年內曾罹患惡性腫瘤的病人。

進行性多發性腦白質病(PML)

在接受免疫抑制藥物(包括 belimumab)治療的 SLE 病人中，曾有發生進行性多發性腦白質病(PML)繼而導致神經功能缺損(包括死亡病例)的報告。任何病人只要出現新發生的神經學徵兆及症狀，或既有的神經學徵兆及症狀出現惡化的現象，都應考慮進行 PML 診斷。應將病人轉介給神經專科醫師或其他適當的專科醫師進行評估，如果確定發生 PML，應考慮停止使用免疫抑制劑(包括 belimumab)治療。

【藥物交互作用或其他交互作用】

目前尚無交互作用的研究。

【生殖、懷孕與授乳】

育齡婦女/男女避孕

在 BENLYSTA 治療時及最後一次治療後至少 4 個月內，育齡婦女必須採取有效的避孕措施。

懷孕

懷孕婦女使用 BENLYSTA 的資料非常有限，目前尚無正式的研究。除了預期的藥理作用(即 B 細胞減少)，在猴子的生殖毒性動物研究中並未顯示直接或間接的傷害(見臨床前安全性資料)。

除非對於嬰兒的潛在利益大於風險，否則懷孕期間不可使用 BENLYSTA。接受 BENLYSTA 治療的母親，應監測嬰兒 B 細胞下降的情形，並依此結果考慮是否延後嬰兒接受活體病毒疫苗接種的時間。嬰兒 B 細胞下降可能也會干擾疫苗接種的反應(見警語及注意事項)。

授乳

在授乳期間接受 Benlysta 治療的安全性尚未建立。目前未知 BENLYSTA 是否會分泌至人類乳汁或於攝取後造成全身性的吸收。儘管已知每 2 週投予 150 mg/kg 的 belimumab 會分泌至母猴的乳汁中，但有文獻推測喝母乳的新生兒和嬰兒並不會吸收達到臨床顯著效果的母體抗體(IgG)。

由於母體的抗體(IgG)會分泌至乳汁中，因此建議考量哺餵母乳對嬰兒的益處、使用藥物對母體的益處和任何 BENLYSTA 的潛在副作用對於接受母乳的嬰兒和母體狀況後，再決定是否使用 BENLYSTA 治療。

生殖

目前並無 BENLYSTA 對人類生殖能力影響的資料。動物實驗亦未正式評估 BENLYSTA 對雄性與雌性動物生殖能力的影響(見臨床前安全性資料)。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

目前尚無研究探討 BENLYSTA 對駕駛或操作機械能力的影響。從藥理學特性預測，BENLYSTA 對這些活動並無有害的影響。若病人執行需要判斷、運動或認知技巧的任務時，應考量到病人的臨床狀態與 BENLYSTA 的不良反應概況。

【副作用】

在成人病人的安全性概況

目前有 3 個安慰劑對照試驗及上市後靜脈劑型實驗對照研究可評估 BENLYSTA 用於 SLE 病人的安全性。

以下資料來自 674 位以 BENLYSTA 10 mg/kg 治療的 SLE 病人，其中 472 位接受治療至少 52 週。病人以劑量 10 mg/kg 在第 0, 14, 28 天接受一次 BENLYSTA 靜脈輸注至少 1 小時，

之後每28天接受輸注至52週。所呈現的安全性資料包括治療超過52週的部分病人資料和上市後報告。

大部分的病人同時接受下列至少一種的藥物來治療SLE：皮質類固醇、免疫調節劑、抗瘧疾藥物、非類固醇消炎藥。

不良反應的通報率在BENLYSTA組為93%，在安慰劑組為92%。最常通報的不良反應(≥10%的BENLYSTA加標準治療組之SLE病人曾發生，且相較於安慰劑組的發生率要多≥1%)為噁心、腹瀉及發燒。因不良反應而中斷治療的病人比例，在BENLYSTA組與安慰劑組皆為7%。

不良反應列表

以下的不良反應是依據MedDRA器官系統分類與發生頻率表示。使用的頻率分類為：

- 極常見： ≥ 1/10
 常見： ≥ 1/100且 < 1/10
 不常見： ≥ 1/1000且 < 1/100
 罕見： ≥ 1/10000且 < 1/1000

在每項頻率分組中，所列出的副作用是以嚴重度遞減排序。

器官系統分類	頻率	不良反應
感染與寄生蟲侵染	極常見	細菌感染（如：支氣管炎、膀胱炎）
	常見	病毒性腸胃炎、鼻咽炎、咽頭炎
血液與淋巴系統疾患	常見	白血球減少
免疫系統疾患	常見	過敏反應*（Hypersensitivity reactions）
	不常見	過敏性反應(Anaphylactic reactions)、血管性水腫
	罕見	延緩型非急性過敏反應
精神疾患	常見	憂鬱、失眠
	不常見	自殺意念、自殺行為
神經系統疾患	常見	偏頭痛
胃腸疾患	極常見	腹瀉、噁心
皮膚與皮下組織疾患	不常見	蕁麻疹、皮疹
肌肉骨骼及結締組織疾患	常見	四肢疼痛
一般性疾患與給藥部位的症狀	常見	輸注相關反應*、發燒

*「過敏反應」涵蓋一組名詞(包括過敏性反應)，可表現出一範圍內的症狀：低血壓、血管性水腫、蕁麻疹或其他皮疹、搔癢及呼吸困難。「輸注相關反應」涵蓋一組名詞，可表現出一範圍內的症狀：心博過緩、肌肉痛、頭痛、皮疹、蕁麻疹、發燒、低血壓、高血壓、頭暈及關節痛。由於病徵及症狀重疊，所有案例皆無法區分是過敏反應還是輸注反應。

不良反應說明

輸注反應與過敏：

輸注時或輸注當天所發生的輸注反應與過敏反應發生率，在 *BENLYSTA* 組為 17%，在安慰劑組為 15%，且其中須永久中止治療者分別為 1% 及 0.3%。一般這些反應會在輸注當天觀察到，但急性過敏反應亦可能也發生於給藥後一天。對於曾有多種藥物過敏或明顯藥物過敏反應病史的病人，此風險可能會增加。

感染：

整體感染發生率在 *BENLYSTA* 組為 70%，安慰劑組為 67%。常見的感染(在 *BENLYSTA* 組有 $\geq 3\%$ 病人發生，且相較於安慰劑組的發生率要多 $\geq 1\%$) 為鼻咽炎、支氣管炎、咽炎、膀胱炎及病毒性腸胃炎。嚴重感染發生率在 *BENLYSTA* 組與安慰劑組皆為 5%。因感染導致治療中斷，在 *BENLYSTA* 組為 0.6%，安慰劑組為 1%。以 *BENLYSTA* 治療的病人曾有發生伺機性感染的報告。部分感染是嚴重或致命的。有關在兒童病人(5 至 17 歲)中觀察到的感染資訊，請參見下面的“小兒族群”部分。

白血球減少：

報告為不良事件的白血球減少發生率在 *BENLYSTA* 組為 4%，安慰劑組為 2%。

精神疾患：

失眠的發生率在 *BENLYSTA* 組為 7%，安慰劑組為 5%。憂鬱的發生率在 *BENLYSTA* 組為 5%，安慰劑組為 4%。

在靜脈輸注臨床試驗中，接受 *BENLYSTA* 10 mg / kg 的病人 1.2% (8/674) 出現嚴重的精神事件而接受安慰劑的病人則有 0.4% (3/675)。接受 *BENLYSTA* 10 mg / kg 的病人 0.6% (4/674) 出現有嚴重的憂鬱症，而接受安慰劑的病人則有 0.3% (2/675)。

在接受 *BENLYSTA* 10 mg / kg 的病人中有一例自殺案例 (且在接受 *BENLYSTA* 1 mg / kg 的病人中有一例) ; 接受安慰劑的病人則沒有。

在一項隨機，雙盲，安慰劑對照的上市後研究中，靜脈輸注 *BENLYSTA* 10 mg / kg，有 1.0% (20/2002) 的病人出現了嚴重的精神系統不良事件而安慰劑組有 0.3% (6/2001)。在接受 *BENLYSTA* 組病人有 0.3% (7/2002) 出現嚴重憂鬱症而安慰劑組為 $< 0.1\%$ (1/2001)。

在嚴重自殺意念或行為或自殘但沒自殺意圖的整體發生率在 *BENLYSTA* 組為 0.7% (15/2002)，在安慰劑組為 0.2% (5/2001)。在哥倫比亞自殺嚴重程度量表 (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) 中，接受 *BENLYSTA* 治療的病人中有 2.4% (48/1974) 報告有自殺意念或行為，而接受安慰劑的病人為 2.0% (39/1988)。兩組均未發生自殺事件。

靜脈輸注研究中並未排除患有精神疾病病史的病人。

胃腸疾患：

相較於安慰劑組及體重正常的病人(身體質量指數：BMI ≥ 18.5 至 ≤ 30 kg/m²)，以 *BENLYSTA* 治療的肥胖病人(BMI > 30 kg/m²) 較常發生噁心、嘔吐及腹瀉，但這些胃腸不良事件都不嚴重。

小兒族群：

小兒族群的不良反應數據是基於 52 週安慰劑對照試驗的安全性資料，其中 53 例 SLE 病人 (6 至 17 歲) 接受 *BENLYSTA* (在併用標準治療下，以劑量 10 mg/kg 在第 0、14、28

天靜脈輸注，之後每隔28天給藥一次）。在12歲及以上的兒童族群中未觀察到新的安全風險（n = 43）。12歲以下兒童（n = 10）的安全性資料則有限。

感染

5至11歲組：研究顯示8/10例接受BENLYSTA的病人和3/3例接受安慰劑的病人有感染，而1/10例接受BENLYSTA的病人和2/3例接受安慰劑的病人則發生了嚴重感染。

12至17歲組：研究顯示22/43例接受BENLYSTA的病人和25/37例接受安慰劑的病人有感染，而3/43例接受BENLYSTA的病人和3/37例接受安慰劑的病人則有嚴重感染。在開放式延伸臨床試驗，接受BENLYSTA的病人中有1例致命性感染。

【過量】

目前BENLYSTA過量的臨床經驗有限。已知過量的副作用與BENLYSTA本身預期的副作用一致。

相較於1, 4, 10 mg/kg的給藥，相隔21天以靜脈輸注給予病人兩劑高達20 mg/kg的劑量，其不良反應的發生率或嚴重度並未增加。

因疏忽而發生過量時，應特別注意觀察病人並給予適當支持性療法。

藥理學特性

【藥效學性質】

藥理治療分類：選擇性的免疫調節劑。ATC 碼：L04AA26。

作用機轉

BENLYSTA 是人類 IgG1 λ 的單株抗體，會專一性地與可溶性人類 B 淋巴球刺激劑 (BLyS，亦稱為 BAFF 與 TNFSF13B，為 B 細胞存活因子) 結合，並抑制可溶性 BLyS 與 B 細胞上的受體結合。BENLYSTA 並不直接作用於 B 細胞，而是與 BLyS 結合。BENLYSTA 會抑制 B 細胞的存活(含自體反應 B 細胞)，並減少 B 細胞分化為可產生免疫球蛋白之漿細胞。

SLE 及其他自體免疫疾病病人的 BLyS 濃度較高。BLyS 的血漿濃度與 SLE 的疾病活躍度之間有相關性，但 BLyS 的濃度相對於 SLE 病理生理學的影響仍未完全清楚。

藥效學

臨床試驗中有觀察到生物標記的改變。試驗前患有高免疫球蛋白血症的成年病人，於第 52 週觀察到 IgG 恢復正常的病人比例，在 BENLYSTA 組與安慰劑組分別為 49% 與 20%。試驗前帶有 anti-dsDNA 抗體的病人，於第 52 週時，有 16% 接受 BENLYSTA 治療的病人已轉為 anti-dsDNA 抗體陰性，而安慰劑組只有 7%。

試驗前補體濃度較低的病人，於第 52 週觀察到 C3 與 C4 濃度已恢復正常的病人比例，在 BENLYSTA 組分別為 38% 與 44%，而安慰劑組則分別只有 17% 與 19%。

抗磷脂抗體中，只有測量抗心磷脂(cardiolipin)抗體。在第 52 週時，抗心磷脂 IgA 抗體減少 37% (p=0.0003)、抗心磷脂 IgG 抗體減少 26% (p=0.0324)，而抗心磷脂 IgM 抗體減少 25% (p=0.46，未有統計顯著意義)。

一項長期非控制組延伸試驗針對持續使用靜脈 belimumab 給藥治療之情況下觀察 B 細胞(包括初始 B 細胞、記憶 B 細胞、活化 B 細胞和漿細胞)與 IgG 濃度的變化。在治療 7 年半後發現(包括 72 週的母試驗)，各類 B 細胞次群都有明顯持續減少的現象，初始 B 細胞的中位降低幅度為 87%，記憶 B 細胞的中位降低幅度為 67%，活化 B 細胞的中

位降低幅度為 99%，漿細胞的中位降低幅度為 92%。經過 7 年之後發現，IgG 濃度降低了 28% (中位數)，並有 1.6% 之受試者的 IgG 濃度降至 400 mg/dL 以下。綜觀整體試驗報告，大致上副作用發生率維持穩定或降低。

在一項針對 6 至 17 歲兒童病人的研究中，藥效學反應與成人數據一致。

免疫原性

檢測中和抗體及非專一性的抗藥抗體(ADA)的敏感度，會因樣本中藥品主成分的存在而受侷限。因此，無法得知試驗族群有中和抗體及非專一性抗藥抗體的確實發生率。在兩個第 III 期成人病人試驗中，接受 10 mg/kg 劑量的 563 位病人中有 4 人(0.7%)產生持久性的 anti-belimumab 抗體，接受 1 mg/kg 劑量的 559 位病人中則有 27 人(4.8%)。在第 III 期試驗產生持久性陽性抗體的受試者中，曾在輸注當天有輸注反應的病人比例在安慰劑組、1 mg/kg 劑量組、10 mg/kg 劑量組分別為 1/10 (10%)、2/27 (7%)、1/4 (25%)。所有輸注反應皆不嚴重，嚴重度屬輕至中度。少數有抗藥抗體的病人曾發生嚴重的不良事件。抗藥抗體呈陰性的受試者，其發生輸注反應的比例在安慰劑組、1 mg/kg 劑量組、10 mg/kg 劑量組分別為 75/552 (14%)、78/523 (15%)、83/559 (15%)。有持久性陽性抗體的受試者與抗藥抗體呈陰性的受試者，其發生輸注反應的比例相當。

在對黑人病人靜脈內給予 belimumab 10 mg / kg 的臨床第 III / IV 期研究中，321 名 (0.6%) 病人中的兩名病人產生了抗 belimumab 抗體。

在一項針對 6 至 17 歲兒童病人 (n = 53) 的研究中，沒有一個病人產生抗 belimumab 抗體。

臨床療效與安全性

成人的靜脈輸注

BENLYSTA 的療效是從兩個隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗來評估，受試者為根據美國風濕病學會(ACR)分類標準臨床診斷為 SLE 的 1,684 位病人。符合參加條件的病人必須處於 SLE 疾病活躍期，其定義為篩選時的 SELENA-SLEDAI 分數 ≥ 6 且抗核抗體(ANA)檢測呈陽性(ANA 滴定量 $\geq 1:80$ 及/或 anti-dsDNA 陽性 ≥ 30 units/ml)，且正穩定接受 SLE 治療，其包含下列任一種藥物(單獨或合併使用)：皮質類固醇、抗瘧疾藥物、非類固醇消炎藥或其他免疫抑制劑。除 BLISS-76 試驗為期 76 週而 BLISS-52 試驗為期 52 週以外，這兩個試驗的設計很相似，亦皆於 52 週時評估主要療效指標。

試驗族群不包含有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡病人。

BLISS-76 試驗主要在北美與西歐進行。試驗前病人所使用的藥物包括：皮質類固醇 (76%；每日 >7.5 mg 者為 46%)、免疫抑制劑(56%)與抗瘧疾藥物(63%)。

BLISS-52 試驗則在南美、東歐、亞洲與澳洲進行。試驗前病人所使用的藥物包括：皮質類固醇(96%；每日 >7.5 mg 者為 69%)、免疫抑制劑(42%)與抗瘧疾藥物(67%)。

試驗前，有 52% 的病人屬於疾病活躍度較高(SELENA-SLEDAI 分數 ≥ 10)。疾病所侵犯的器官區域(試驗前屬於 BILAG A 或 B 者)，有 59% 發生在黏膜皮膚、60% 發生在肌肉骨骼、16% 發生在血液、11% 發生在腎臟、9% 發生在血管。

主要療效指標為一種複合評估指標(SLE 反應指數，即 SRI)。相較於試驗前，若病人第 52 週時符合下列每項標準，則視為有療效反應：

- SELENA-SLEDAI 分數的減少 ≥ 4 分，且
- 沒有出現新的 BILAG 器官區域分數為 A 或 2 個新的 BILAG 器官區域分數為 B，且
- 醫師整體評估(PGA)分數沒有惡化(增加 >0.30 分為惡化)

SLE 反應指數可評量在各器官系統皆無惡化情況下之 SLE 疾病活躍度的改善，或病人的整體情況。

表一、第 52 週之反應率

Response ¹	BLISS-76			BLISS-52		
	安慰劑 + 標準治療 (n=275)	<i>BENLYSTA</i> 1 mg/kg + 標準治療 (n=271)	<i>BENLYSTA</i> 10 mg/kg + 標準治療 (n=273)	安慰劑 + 標準治療 (n=287)	<i>BENLYSTA</i> 1 mg/kg + 標準治療 (n=288)	<i>BENLYSTA</i> 10 mg/kg + 標準治療 (n=290)
SLE反應指數	34%	41% (p=0.104)	43% (p=0.021)	44%	51% (p=0.013)	58% (p<0.001)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.3 (0.9, 1.9)	1.5 (1.1, 2.2)		1.6 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.6)
SLE反應指數個別項目						
SELENA-SLEDAI減少≥4分之百分比	36%	43%	47%	46%	53%	58%
BILAG指數未惡化之病人百分比	65%	75%	69%	73%	79%	81%
PGA指數未惡化之病人百分比	63%	73%	69%	69%	79%	80%

¹病人提早退出試驗或曾增加其他藥物 (background medication) 治療者在分析中視為治療失敗。在兩個試驗中，安慰劑組較 *BENLYSTA* 組有較高比率之病人是由於此原因而視為治療失敗。

在兩試驗的綜合分析中，試驗前每日接受>7.5 mg prednisone (或等量)的病人，在第 40 到 52 週時，若平均 prednisone 劑量比試驗前降低≥25%至相當於 prednisone 每日劑量≤7.5 mg 的病人，其比例在 *BENLYSTA* 組為 17.9%，安慰劑組為 12.3%(p=0.0451)。

SLE 的復發是根據修訂版的 SELENA-SLEDAI 復發指數來定義。兩試驗中第一次發生復發的時間中位數，belimumab 組較安慰劑組晚發生(110 天與 84 天，勝算比=0.84，p=0.012)。在 52 週的觀察期當中發生嚴重復發之比例，在 *BENLYSTA* 組為 15.6%，安慰劑組為 23.7%(觀察到的治療差異=-8.1%，風險比=0.64，p=0.0011)。

在綜合分析中，以 FACIT 疲勞指數評量，發現 *BENLYSTA* 相較於安慰劑可以改善疲勞。與試驗前相比，*BENLYSTA* 組在第 52 週時的平均指數變化，顯著多於安慰劑組 (4.70 與 2.46，p=0.0006)。

在事先指定的次族群中，其主要指標的單變數與多變數分析顯示 *BENLYSTA* 對於疾病活躍度較高者最有利，包括 SELENA-SLEDAI 分數≥10、需要類固醇控制疾病與低補體含量的病人。

事後分析已找出反應率高的次族群，如：試驗前低補體含量與 anti-dsNDA 呈陽性的病人，請見表二所示。其中 64.5%的病人在試驗前之 SELENA-SLEDAI 分數≥10。

表二、試驗前低補體含量與 anti-dsNDA 呈陽性的病人

次族群	anti-dsNDA 呈陽性與 低補體含量	
BLISS-76 與 BLISS-52 綜合資料	安慰劑 (n=287)	BENLYSTA 10mg/kg (n=305)
第 52 週時之 SRI 反應率(%) 與安慰劑組之治療差異(%)	31.7	51.5 (p<0.0001) 19.8
第 52 週時之 SRI 反應率(排除補體與 anti-dsNDA 改變者) (%) 與安慰劑組之治療差異(%)	28.9	46.2 (p<0.0001) 17.3
52 週治療期間發生嚴重復發 發生嚴重復發之病人比例(%) 與安慰劑組之治療差異(%) 第一次發生復發的時間 [風險比(95%信賴區間)]	29.6	19.0 10.6 0.61 (0.44, 0.85) (p=0.0038)
第 40 到 52 週時，prednisone 劑量比試驗前降低≥25% 至每日劑量≤7.5 mg* 與安慰劑組之治療差異(%)	(n=173) 12.1	(n=195) 18.5 (p=0.0964) 6.3
試驗前至第 52 週時之 FACIT 疲勞指數改善(平均值) 與安慰劑組之治療差異(平均差異)	1.99	4.21 (p=0.0048) 2.21
BLISS-76 試驗	安慰劑 (n=131)	BENLYSTA 10mg/kg (n=134)
第 76 週時之 SRI 反應率(%) 與安慰劑組之治療差異(%)	27.5	39.6 (p=0.0160) 12.1

*病人試驗前 prednisone 每日劑量>7.5 mg 者

目前執行之臨床試驗顯示對狼瘡性腎炎及中樞神經系統狼瘡之療效並不顯著。

東亞族群（含台灣病人）高疾病活性病人的療效結果請見表三所示

表三、BLISS-52 試驗東亞族群（含台灣病人）高疾病活性病人的療效結果

	BLISS-52 試驗東亞族群（含台灣病人）		BLISS-52 試驗東亞族群（含台灣病人）	
次族群	Anti-dsDNA 呈陽性與低補體含量		SELENA SLEDAI≥10	
治療組	安慰劑	BENLYSTA 10mg/kg	安慰劑	BENLYSTA 10mg/kg
人數	46	43	31	26
第 52 週時之 SRI 反應率 (%)	14 (30.4%)	20 (46.5%)	13 (41.9%)	18 (69.2%)
		0.0823		0.0423
第 52 週時之 SRI 反應率（排除補體與 anti-dsDNA 改變） (%)	14 (30.4%)	19 (44.2%)	13 (41.9%)	18 (69.2%)
		0.1265		0.0423
第 52 週治療期間發生嚴重復發病人比	10 (21.7%)	10 (23.3%)	9 (29%)	4 (15.4%)

例 (%)				
第一次發生嚴重復發的時間風險比 (95%信賴區間)		1.05 (0.44, 2.52)		0.48 (0.15, 1.56)
		p=0.9174		p=0.2219
第 40 到 52 週時，Prednisone 劑量比基線值降低≥25%至每日劑量≤7.5 mg/day* (%)	人數 n=28	人數 n=25	人數 n=18	人數 n=14
	3 (10.7%)	8 (32%)	1 (5.6%)	3 (21.4%)
		p=0.0775		p=0.2079
相較於基線值，第 52 週 FACIT 疲勞指數改善 (LS MEAN)	1.29	5.38	-1.22	4.55
		p=0.0244		p=0.0395

*病人基線值 prednisone 每日劑量>7.5 mg 者
主要療效指標及重要次要療效指標結果以粗體字標示。

黑人病人

在隨機 (2:1)，雙盲，安慰劑對照的 52 週臨床第 III 期/IV 期研究 (BEL115471) 中，對黑人病人靜脈內給予 BENLYSTA。評估了 448 名病人的療效。研究設計與以上總結的樞紐性研究相同：符合條件的病人 SELENA-SLEDAI 評分≥8，主要療效指標是第 52 週的 SRI 反應，改良過的 SLEDAI-2K 蛋白尿評分 (SRI-S2K)。該研究在北美，南美，歐洲和非洲進行。病人中位數年齡為 38 歲 (範圍：18 至 71 歲)，大多數病人 (97%) 為女性。

接受 BENLYSTA 治療的病人中達到 SRI-S2K 反應的黑人病人比例較高，但與安慰劑相比，差異無統計學意義。治療組之間對各別療效指標反應率的比較趨勢與 SRI-S2K 的反應率基本一致 (表四)。

表四、黑人病人在第 52 週的反應率

反應	安慰劑 (n=149)	BENLYSTA 10mg/kg (n=299)
SLE 反應指數 (SRI-S2K)	41.6%	48.7%
與安慰劑組比較之勝算比 (95% CI)		1.40 (0.93, 2.11) (P=0.1068)
SLE 反應指數個別項目(SRI-S2K)		
SELENA-SLEDAI-S2K 減少≥4 分之百分比	42.3%	50.0%
與安慰劑組比較之勝算比 (95% CI)		1.46 (0.97, 2.20)
BILAG 指數未惡化之病人百分比	62.4%	67.8%

與安慰劑組比較之勝算比 (95% CI)		1.24 (0.81, 1.88)
PGA 指數未惡化之病人百分比	64.4%	69.5%
與安慰劑組比較之勝算比 (95% CI)		1.26 (0.82, 1.93)

BENLYSTA 在黑人病人 (n = 331) 中的安全性與整體人群中 BENLYSTA 的已知安全性一致。

與其他研究結果一致，高疾病活性的病人（低補體和 anti-dsDNA 陽性的基準下，n = 141），BENLYSTA 10 mg / kg 的 SRI-S2K 反應為 45.1%，而安慰劑為 24.0%（勝算比 3.00; 95% CI : 1.35, 6.68）。這些結果顯示，在具有高疾病活性的黑人病人上，對 BENLYSTA 的相對反應更大。

小兒族群

根據 ACR 分類標準，對 93 例臨床診斷為 SLE 的小兒病人進行了一項為期 52 週隨機、雙盲、安慰劑對照的研究 (PLUTO)，評估 BENLYSTA 的安全性和有效性。病人患有高疾病活性 SLE 疾病，定義為 SELENA-SLEDAI ≥ 6 ，且如成人臨床試驗所述，在篩選時之自身抗體為陽性。病人採用穩定的 SLE 治療方案（標準療法），受試者納入標準與成人試驗研究相似。患有嚴重活動性狼瘡腎炎、嚴重活動性中樞神經系統狼瘡、原發性免疫缺陷、IgA 缺乏或需要特別照護的急性或慢性感染的病人則被排除在研究之外。該研究在美國，南美，歐洲和亞洲進行。病人中位數年齡為 15 歲（範圍為 6 至 17 歲）。5 至 11 歲組 (n = 13) 的 SELENA-SLEDAI 得分為 4 至 13，而 12 至 17 歲組 (n = 79) 的 SELENA-SLEDAI 得分範圍為 4 至 20。大多數病人 (94.6%) 是女性。該研究沒有進行任何統計比較能力的檢定，並且所有數據均為描述性數據。

如成人靜脈輸注試驗中所述，主要療效指標是第 52 週時的 SLE 反應指數 (SRI)。與安慰劑相比，接受 BENLYSTA 的病人中達到 SRI 反應的小兒病人比例更高。個別項目療效指標的反應與 SRI 的反應一致 (表五)。

表五、小兒族群第 52 週的反應率

反應	安慰劑 (n=40)	BENLYSTA 10 mg/kg (n=53)
SLE 反應指數 (%)	43.6 (17/39)	52.8 (28/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.49 (0.64, 3.46)
SLE 反應指數個別項目		
SELENA-SLEDAI 減少 ≥ 4 分之百分比	43.6 (17/39)	54.7 (29/53)

與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.62 (0.69, 3.78)
BILAG指數未惡化之病人百分比	61.5 (24/39)	73.6 (39/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.96 (0.77, 4.97)
PGA指數未惡化之病人百分比	66.7 (26/39)	75.5 (40/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.70 (0.66, 4.39)

在經歷嚴重復發的病人中，*BENLYSTA* 組中首次嚴重復發的時間中位數為第 150 天，而安慰劑組為第 113 天。

在 52 週的觀察中，*BENLYSTA* 組 17% 出現了嚴重的復發，而安慰劑組為 35%（觀察到的治療差異= 18%；風險比= 0.36, 95% CI：0.15, 0.86）。這與成人靜脈輸注臨床試驗的結果相似。

年齡與種族

由於臨床試驗所納入之超過 65 歲的病人太少，以致於無法從臨床結果中，針對本品於年齡或種族的影響得到有意義的結論。

【藥物動力學性質】

下列藥物動力學參數是根據兩個第 III 期試驗中，563 位接受 10 mg/kg *BENLYSTA* 治療的族群參數所得之估計值。

吸收

BENLYSTA 是由靜脈輸注方式給藥。*Belimumab* 的最大血清濃度通常可在輸注結束或結束不久時觀察到。利用群體藥物動力學模組的典型參數值模擬其濃度時間曲線，所得之最大血清濃度為 313 µg/ml (範圍：173-573 µg/ml)。

分佈

Belimumab 會分佈至組織，總體分布體積為 5.29 L。

生物轉換

Belimumab 是一種蛋白質，預期的代謝途徑是經由廣泛存在的蛋白質水解酵素分解成小型胜肽及個別胺基酸。目前尚未進行標準的生物轉化的研究。

排除

Belimumab 的血清濃度呈雙指數曲線衰減，分佈半衰期為 1.75 天，終端半衰期為 19.4 天。全身清除率則為 215 ml/day (範圍：69-622 ml/day)。

特殊病人族群

小兒族群：藥物動力學參數是基於一項研究中針對 53 位小兒病人進行的群體藥物動力學分析所得出的個體參數估計值。在第 0、14 和 28 天靜脈輸注 10 mg / kg，之後每 4 週輸注一次，小兒和成人 SLE 病人的 *belimumab* 暴露量相似。在 5 至 11 歲組的穩定狀態之幾何平均值 *C*_{max}、*C*_{min} 和 AUC 值分別為 305 µg/mL，42 µg/mL 和 2569

day•µg/mL，12 至 17 歲組 (n = 43) 分別為 317 µg/mL，52 µg/mL 和 3126 day•µg/mL。

老年人(≥65 歲)：*BENLYSTA* 曾於少數的老年病人進行研究。族群藥物動力學分析顯示，在整體 SLE 靜脈輸注試驗中，年齡並未影響 belimumab 的用量。不過，由於 65 歲以上的受試者人數很少，因此無法確切排除年齡的影響。

腎功能不全者：目前尚未針對腎功能不全病人進行 *BENLYSTA* 藥物動力學的專門研究。在臨床研發階段，*BENLYSTA* 曾於腎功能不全的 SLE 病人進行研究(261 位有中度腎功能不全：肌酸酐清除率≥30 但<60 ml/min；14 位有重度腎功能不全：肌酸酐清除率≥15 但<30 ml/min)。相對於藥物動力族群中肌酸酐清除率為中位數的病人(79.9 ml/min)，以群體藥物動力學模組估計各個腎功能不全嚴重度分級之中間數病人的全身清除率降低比例，在輕度腎功能不全者(75 ml/min)為 1.4%，中度腎功能不全者(45 ml/min)為 11.7%，重度腎功能不全者(22.5 ml/min)為 24.0%。雖然蛋白尿(≥2 g/day)會增加 belimumab 的清除率，但其降低肌酸酐清除率的結果反而減少 belimumab 的清除率，這些影響都還在預期的變異範圍內。因此，腎功能不全病人不需調整劑量。

肝功能不全者：目前尚未針對肝功能不全病人進行 belimumab 藥物動力學的專門研究。IgG1 分子(例如 belimumab)是由蛋白質水解酵素分解代謝，這些酵素廣泛存在於身體各處，不限於肝臟組織。因此，肝功能的變化不太可能會影響 belimumab 的排除。

體重與身體質量指數(BMI)：由於 belimumab 劑量是以體重計算，體重過輕者 (BMI<18.5)用量可能會不足，而肥胖者(BMI≥30)用量則可能增加。但因 BMI 而導致的用量多寡，並未在療效上有相對應的優劣。與接受安慰劑治療的肥胖病人相比，接受 10 mg/kg belimumab 治療的肥胖病人雖然用量較多，但在整體不良事件發生率與嚴重不良事件上並未增加。不過，肥胖病人較常發生噁心、嘔吐及腹瀉，但這些胃腸不良事件都不嚴重。體重過輕或肥胖病人都不需要調整劑量。

【臨床前安全性資料】

重複劑量毒性試驗及生殖毒性試驗的臨床前資料顯示，對人體沒有特別危害。

在猴子試驗中，以靜脈及皮下注射方式投予，已預期周邊及淋巴組織的 B 細胞數減少，但未發現相關毒性。

在懷孕食蟹猴進行的生殖試驗，以靜脈輸注方式每 2 週給予 belimumab 150 mg/kg(大約是預期人體最大臨床用藥量的 9 倍)至 21 週，發現 *BENLYSTA* 治療並不會對母體或發育中的胎兒造成直接或間接的傷害，亦不會有致畸胎性。

與治療相關的發現僅限於預期在母猴與幼猴的 B 細胞及幼猴的 IgM 皆有可逆性減少的現象。停用 belimumab 後，成年母猴的 B 細胞數於產後 1 年恢復正常，而幼猴則在 3 個月大時恢復。在子宮時暴露於 belimumab 的幼猴，其 IgM 濃度則於 6 個月大時恢復正常。

對於公猴與母猴生殖力的影響，則從為期 6 個月的重複劑量毒性試驗來評估，其 belimumab 的劑量高達 50 mg/kg。結果顯示這些性成熟動物的雄性與雌性生殖器官並未有與治療相關的變化。而針對雌性月經週期的非正式評估，亦顯示沒有與治療相關的變化。

由於 belimumab 是單株抗體，因此未進行遺傳毒性試驗，亦未進行致癌性或生殖能力(男性或女性)的試驗。

藥劑學特性

【賦形劑】

Citric acid monohydrate (E330), Sodium citrate (E331), Sucrose, Polysorbate 80

【不相容性】

Belimumab與5%葡萄糖溶液不相容。

本品僅能與在「廢棄與操作注意事項」有提及的產品混合。本品不可與其他醫藥品混合。

【有效期限】

未開封之注射劑

有效期限標示於包裝上。

調配後的溶液

以注射用水調配後的溶液若沒有立即使用，應冷藏儲存於 2°C 至 8°C，並避免陽光直接照射。

調配且稀釋後的輸注液

以氯化鈉 9 mg/ml (0.9%)溶液稀釋後的 *BENLYSTA* 輸注液可儲存於 2°C 至 8°C 或室溫下(15°C 至 25°C)。

從開始調配 *BENLYSTA* 至輸注完成，不應超過 8 小時。

【儲存注意事項】

未開封之注射劑

請冷藏儲存(2°C 至 8°C)。

切勿冷凍。

避免光照，並請儲存於原紙盒包裝內。

本品調配後及稀釋後的儲存條件，請見 *有效期限*。

【容器之性質與內容物】

不含乳膠的矽化氯丁基橡膠瓶塞及掀開式鋁製密封封口之 5 ml Type 1 玻璃瓶，含有 120 mg 的本品。

不含乳膠的矽化氯丁基橡膠瓶塞及掀開式鋁製密封封口之 20 ml Type 1 玻璃瓶，含有 400 mg 的本品。

每盒只含 120 mg 或是 400 mg 一瓶。

【廢棄與操作注意事項】

調配與稀釋

調配

本品不含保藏劑，故本品必須在無菌狀態下調配與稀釋。

先靜置注射劑 10 至 15 分鐘待回復至室溫(15°C 至 25°C)。

從瓶塞抽取藥物調配和稀釋時，建議使用 21 到 25 號針頭。

120 mg 單次使用瓶裝之 belimumab 應以 1.5 ml 注射用水調配，使 belimumab 之最終濃度為 80 mg/ml。400 mg 單次使用瓶裝之 belimumab 則應以 4.8 ml 注射用水調配，使

belimumab 之最終濃度亦為 80 mg/ml。

注射用水應沿著瓶壁注入瓶內，以減少泡沫形成。輕輕地轉動藥瓶 60 秒。於室溫下 (15°C 至 25°C) 調配時，請每隔 5 分鐘輕輕地轉動藥瓶 60 秒直到粉末溶解。切勿用力搖晃。

通常加入注射用水後 10 至 15 分鐘可完成調配，但也可能需時長達 30 分鐘。

調配完成的溶液應避免光照。

若使用機械裝置調配 *BENLYSTA*，其轉速不得超過 500 rpm，且藥瓶轉動不應超過 30 分鐘。

調配完成的溶液應為乳白狀，呈無色至淺黃色且無顆粒。小氣泡預期會產生但可被接受。

調配後，每瓶可汲取 1.5 ml (含 120 mg belimumab) 或 5 ml (含 400 mg belimumab) 的溶液。

稀釋

調配後的溶液應以 250 ml 的氯化鈉 9 mg/ml (0.9%)、氯化鈉 4.5mg/ml (0.45%) 或乳酸林格氏液(Lactated Ringer's) 溶液稀釋，供靜脈輸注使用。對於體重小於或等於 40 公斤的病人，可以考慮使用裝有 100 毫升上述稀釋劑的輸液袋，條件是輸液袋中產生的 belimumab 濃度不超過 4 mg/ml。

5% 葡萄糖靜脈輸注溶液與 *BENLYSTA* 不相容，切勿使用。

根據病人所需的 *BENLYSTA* 劑量，自 250 ml (或 100 ml) 的袋裝或瓶裝氯化鈉 9 mg/ml (0.9%) 溶液中，抽出等體積的溶液並丟棄，再將病人所需之調配後的 *BENLYSTA* 溶液注入該輸液袋或輸液瓶內。輕輕地翻轉輸液袋或輸液瓶以混合藥液。調配瓶內未使用的所有溶液皆應丟棄。

給藥前務必確認 *BENLYSTA* 溶液是否有不明顆粒或變色的情形。若有任何不明顆粒或變色，均應丟棄該溶液。

從開始調配 *BENLYSTA* 至輸注完成，不應超過 8 小時。

給藥

BENLYSTA 必須以 1 小時的時間輸注給藥。

BENLYSTA 不可與其他藥物使用同一條輸注管同時輸注。目前尚未進行物理或生化相容性試驗以評估 *BENLYSTA* 與其他藥物同時給藥的情形。

目前尚未觀察到 *BENLYSTA* 與聚氯乙烯(PVC) 或聚烯烴容器間的不相容性。

廢棄

任何未使用的藥品或廢料，應依當地法規要求丟棄。

版本：EU SPC/TW-5 (EMA 0062: IPI12)

日期：19 February 2019

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

主成分製造廠: Human Genome Sciences, Inc.

廠址: 9911 Belward Campus Drive, Rockville, MD 20850, United States

製造廠：GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

廠址：Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile, Parma, Italy

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies
©2020 GSK group of companies or its licensor