

Randomisierte, kontrollierte Studie mit Belimumab bei der Lupusnephritis

Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis

ClinicalTrials.gov, Nummer: NCT01639339

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. N Engl J Med 2020;383:1117–28.

DOI: 10.1056/NEJMoa2001180

1. Hintergrund

- Die Lupusnephritis (LN) tritt bei 25–60 % der SLE-Patient*innen^a auf, ist die häufigste schwere SLE-Organbeteiligung und ein wesentlicher Grund für Morbidität und Mortalität.
- Trotz aggressiver Therapie erreichen inakzeptabel wenige LN-Patienten eine renale Remission und 10–30 % entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz (ESKD).
- Dieses Risiko ist in den letzten 3 Jahrzehnten unverändert.
- Belimumab, ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG-1 λ -Antikörper, inhibiert den B-Zell-aktivierenden Faktor und ist für Patienten ab 5 Jahren zur Therapie des aktiven Autoantikörper-positiven SLE zugelassen.
- Patienten mit akuter, schwerer LN waren von den SLE-Zulassungsstudien ausgeschlossen.
- Post-hoc-Analysen der SLE-Studien-Patienten mit Baseline-Proteinurie zeigten unter Belimumab eine Abnahme der Proteinurie und eine niedrigere Inzidenz renalere Schübe.

2. Studiendesign und Patientenpopulation

- BLISS-LN: multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie über 104 Wochen, durchgeführt an 107 Zentren in 21 Ländern.^b
- Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre alt, Autoantikörper-positiver SLE gemäß ACR-Kriterien, uPCR ≥ 1 , Biopsie: LN Klasse III, IV $\pm$ V oder pure Klasse V jeweils mit aktiven Läsionen.
- Therapie (Initiierung der Induktionstherapie innerhalb von 60 Tagen vor Randomisierung):
 - CYC (Euro-Lupus) $\rightarrow$ Erhaltung mit Azathioprin (AZA), Zieldosis 2 mg/kg/Tag, ≤ 200 mg/Tag
 - MMF mit Zieldosis 3 g/Tag $\rightarrow$ Erhaltung mit MMF 1–3 g/Tag
 - + Glukokortikoide (GC): Initial 1–3 i.v.-Pulse à 500–1.000 mg möglich (Arzt-Entscheidung) $\rightarrow$ oral GC 0,5 – 1,0 mg/kg/Tag (≤ 60 mg/Tag) $\rightarrow$ ab Woche 24 maximal 10 mg/Tag
 - Empfohlene Hintergrundtherapie: ACE-Hemmer/ARB und HCQ
- Ausschlusskriterien: Dialyse im letzten Jahr, eGFR < 30 ml/min/1,73 m², früheres Versagen von CYC und MMF, CYC-Induktion in den letzten 3 Monaten, B-Zell-gerichtete Therapie im Jahr vor Randomisierung.
- Randomisierung 1:1 $\rightarrow$ Belimumab 10 mg/kg i.v. oder Placebo (Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage), stratifiziert nach Induktions-Regime (CYC/MMF) und Ethnie (schwarz vs. nicht-schwarz).



a) 90% der SLE-Patient*innen sind weiblich. Aus Gründen der Lesbarkeit nutzen wir in diesem Text trotzdem den Begriff „Patient“

b) Ergänzung GSK: darunter 10 (laut ClinicalTrials.gov) Studienzentren in Deutschland



3. Studien-Endpunkte

- Primärer Endpunkt: Renal Response^c (RR/renales Ansprechen) in Woche 104:
 - uPCR $\leq 0,7$ und
 - eGFR höchstens 20 % unter dem Wert vor dem Schub oder ≥ 60 ml/min/1,73 m² und
 - keine Notfall-Medikation wegen Therapieversagens.
- Wesentliche sekundäre Endpunkte:
 - CRR (komplettes renales Ansprechen) in Woche 104:
 - uPCR $< 0,5$ und
 - eGFR höchstens 10 % unter dem Wert vor dem Schub oder ≥ 90 ml/min/1,73 m² und
 - keine Notfall-Medikation.
 - RR in Woche 52
 - Zeit bis zum Tod oder renalen Ereignis (erstes Eintreten von Tod, Progression zum ESKD, Verdopplung des Serum-Kreatinins vs. Baseline, Zunahme der Proteinurie oder abnehmende Nierenfunktion oder beides^d, nierenbezogenes Therapieversagen)
 - Ordinales renales Ansprechen (ORR) ohne Harnsediment in Woche 104
- Therapieversagen: Mehrbedarf an GC (> 10 mg/Tag ab Woche 24) jenseits der per Protokoll erlaubten kurzfristigen Abweichungen oder systemischen Immunsuppressiva, neue ACE-Hemmer/ARB oder AM nach Woche 24, höhere Dosen CYC/AZA/MMF als erlaubt.

4. Wesentliche Ergebnisse

- 448 randomisierte Patienten (pro Arm je 59 mit CYC, je 164 mit MMF), modifizierte Intention to Treat-Population (mITT) = 223 Patienten pro Arm
 - Mittleres Alter $33,4 \pm 10,7$ Jahre, mediane LN-Dauer 0,2 Jahre
 - 58% (258/446) LN Klasse III oder IV, 26% (116) Klasse III/IV + V, 16% (72) reine Klasse V
- Signifikanz im primären Endpunkt RR und allen 4 zentralen sekundären Endpunkten (→ Tabelle 1).

Tabelle 1: BLISS-LN – Primärer und zentrale sekundäre Endpunkte (mITT-Population)

Endpunkt (Details s.o.)	Belimumab (n=223)	Placebo (n=223)	Differenz	Odds-Ratio o. Hazard- Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Anzahl (Prozent)		Prozent- punkte		
Primärer Endpunkt: RR Woche 104	96 (43)	72 (32)	11	1,6 (1,0-2,3)	0,03
Zentrale sekundäre Endpunkte					
CRR Woche 104	67 (30)	44 (20)	10	1,7 (1,1-2,7)	0,02
RR Woche 52	104 (47)	79 (35)	11	1,6 (1,1-2,4)	0,02
Zeit bis renales Ereignis o. Tod	NA	NA	NA	0,5 (0,3-0,8)	0,001
ORR ohne Harnsediment Woche 104					
Komplettes Renales Ansprechen	67 (30)	44 (20)	10	NA	0,01
Partielles renales Ansprechen	39 (18)	38 (17)	< 1	NA	
Kein Renales Ansprechen	117 (52)	141 (63)	-11	NA	

- Signifikanter Unterschied der RR zugunsten von Belimumab ab Woche 24 (→ Abbildung 1A). Signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer bis Woche 104 anhaltenden RR (→ Abbildung 1B; CRR analog – Daten nicht gezeigt)

c) „Primary Efficacy Renal Response“, hier kurz „RR“; ursprünglicher primärer Endpunkt ORR (ordinales renales Ansprechen) wurde vor Entblindung aufgrund neuer Evidenz zu dessen prädiktivem Wert in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden geändert (Details s. Appendix zur Publikation: DOI: 10.1056/NEJMoa2001180).

d) Reproduzierbarer Anstieg der uPCR auf $>1,0$ bei Baseline-Wert $<0,2$, auf $>2,0$ bei Baseline-Wert 0,2-1,0 oder mehr als Verdopplung eines Baseline-Wertes $>1,0$; reproduzierbare Abnahme der GFR um $>20\%$ und begleitend eine Proteinurie $>1,0g$, Zell-Zylinder oder beides.

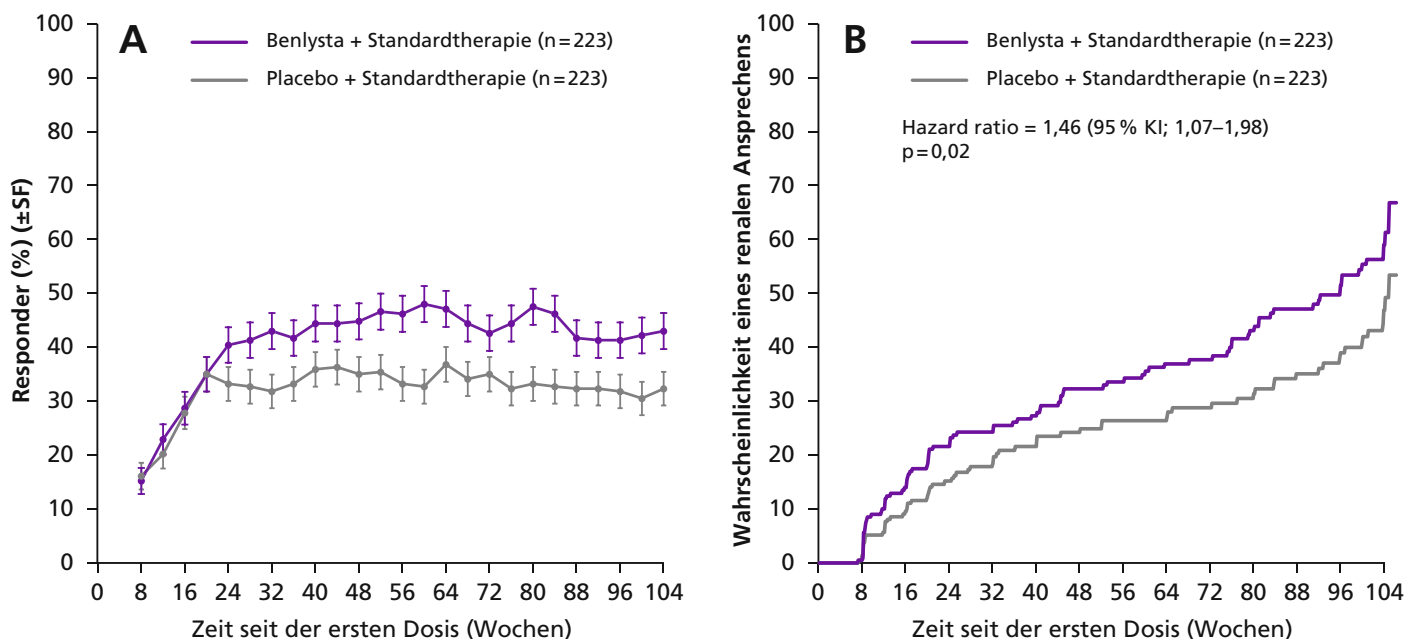


Abbildung 1: Renales Ansprechen (RR) über die Zeit (mITT-Population).

Patienten mit Studienabbruch oder Therapieversagen wurden als nicht-Responder gewertet.

- Belimumab-Patienten hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für ein renales Ereignis oder Tod (Definition s.o.) als Patienten der Placebo-Gruppe (HR 0,51; 95% KI, 0,34 bis 0,77; p = 0,001) (→ Abbildung 2A, 2B).

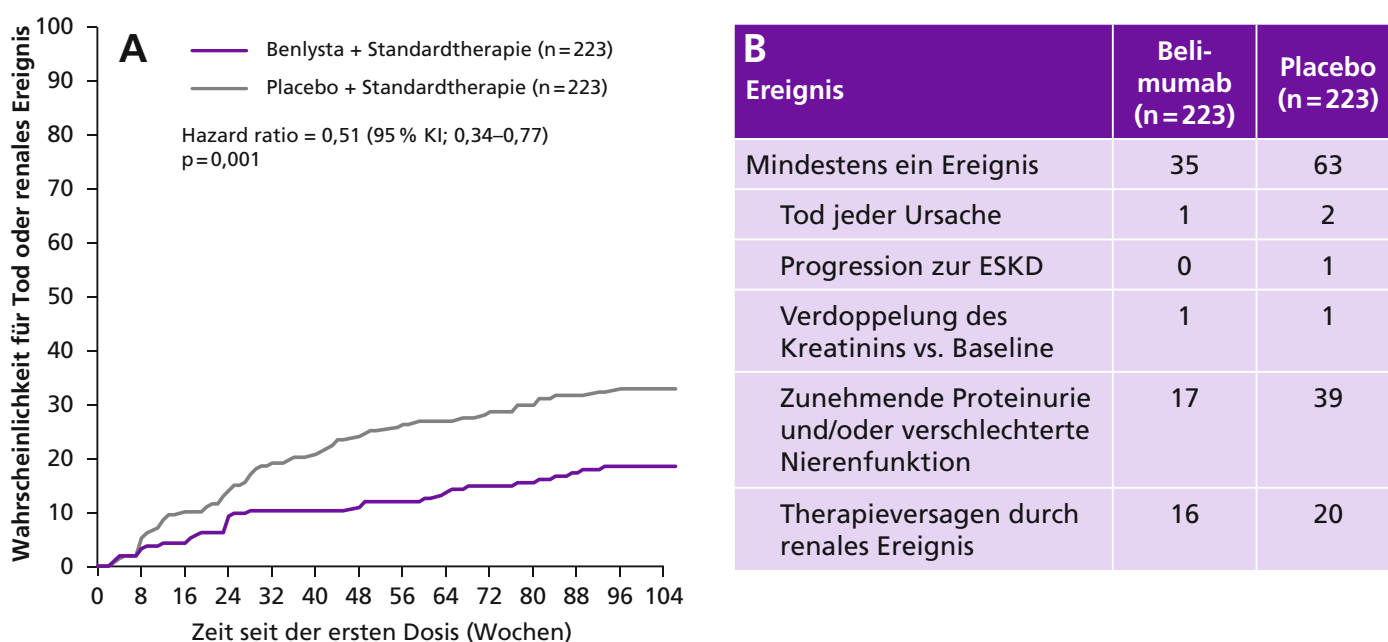


Abbildung 2: Zeit bis zu einem renalen Ereignis oder Tod (mITT-Population)

A: Zeit bis zu einem renalen Ereignis oder Tod (Definition s.o.). **B:** Details der Ereignisse = Erstereignisse jedes Patienten, weshalb Ereignisse geringerer Schwere häufiger waren.

- Sowohl mit CYC/AZA als auch mit MMF war unter Belimumab eine RR häufiger als unter Placebo (OR für MMF 1,6; 95% KI 1,0 bis 2,5; OR für CYC/AZA 1,5; 95% KI 0,7 bis 3,5), wobei die größere MMF-Gruppe führend war.
- Unter MMF hatten mehr Belimumab-Patienten eine CRR als unter Placebo, unter CYC/AZA waren beide Gruppen vergleichbar.
- Post-hoc-Analyse (Woche 104 abgeschlossen): unter Belimumab häufiger Abnahme der uPCR (von $\geq 0,5$ auf $< 0,5$) als unter Placebo (67 % vs. 56 %).

- Die mittlere eGFR nahm initial in beiden Gruppen zu, nach Woche 52 fiel sie in der Placebo-Gruppe ab und blieb unter Belimumab bis Woche 104 stabil.
- Biomarker unter Belimumab: vs. Placebo größere Reduktionen der Autoantikörper (dsDNA, C1q) deutlichere Zunahmen und häufigere Normalisierungen des Komplements C3/C4.
- Das Sicherheitsprofil von Belimumab plus Standardtherapie (SoC) war ähnlich dem der alleinigen SoC (plus Placebo) (→ Tabelle 2).

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse, Ereignisse von besonderem Interesse und Suizidalität in der Sicherheits-Population (Auswahl)

n (%)	Belimumab (n = 224)	Placebo (n = 224)
Ereignis	Anzahl Patienten (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE) ^e	214 (96)	211 (94)
Therapie-assoziierte UE	123 (55)	119 (53)
Obere Atemwegsinfekte	26 (12)	24 (11)
Harnwegsinfekte	15 (7)	13 (6)
Herpes Zoster	13 (6)	10 (4)
Schwerwiegende UE (SUE)	58 (26)	67 (30)
Therapie-assoziierte SUE	23 (10)	25 (11)
Häufigste Therapie-assoziierte SUE bei ≥ 1% der Patienten nach System-Organ-Klasse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (7)	18 (8)
Zum Abbruch der Studienmedikation führende UE	29 (13)	29 (13)
UE von besonderem Interesse		
Infusionsreaktionen	26 (12)	29 (13)
Infektionen von besonderem Interesse einschließlich opportunistischer Infektionen, Herpes Zoster, Tuberkulose und Sepsis	30 (13)	34 (15)
Schwerwiegende Infektionen	9 (4)	7 (3)
Depressionen, Suizid oder Selbstverletzung	11 (5)	16 (7)
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten gemäß C-SSRS während der Studie	7 (3)	12 (5)

- Im Studienverlauf verstarben 11 Patienten (6 mit Belimumab, 5 mit Placebo), darunter waren je 3 Fälle Infektionsassoziiert. Kein Todesfall wurde auf die LN zurückgeführt.

5. Diskussion und Fazit der Autoren

- Es besteht ein klarer Bedarf für sichere Therapeutika bei der LN, die die Inflammation reduzieren, Schübe verhindern und die Nierenfunktion erhalten können.
- Die bei LN vermehrte renale Produktion des B-Zell-aktivierenden Faktors und erhöhte Serum-Spiegel machen dessen Neutralisierung zu einem überzeugenden LN-Therapieansatz, um die B-Zell-Funktion herabzuregulieren, die Antikörper-Produktion zu reduzieren und die Formation tertiärer lymphoider Strukturen in den Nieren zu hemmen.
- In der Studie BLISS-LN erreichten unter Belimumab + SoC signifikant mehr Patienten den primären und die zentralen sekundären Endpunkte als unter alleiniger Standardtherapie.
- Die Effekte auf die serologischen Marker waren konsistent mit früheren Studien.
- Der primäre Endpunkt RR basiert auf Beobachtungen, dass eine erreichte Proteinurie < 0,5 – < 0,8 g/Tag der beste Prädiktor für den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion ist und eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² ein unabhängiger Prädiktor einer schlechten Prognose.

e) Patienten mit mindestens einem Ereignis. Medikationsbezug gemäß Einschätzung der Prüfarzte. C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale

- Besondere Studien-Merkmale: 2 Jahre Dauer zur Beurteilung von früher Response und anhaltendem Ansprechen; Einschluss von Patienten mit MMF- und CYC/AZA-Regime; strenge Response-Kriterien (z.B. GC-Restriktion, doppelte Endpunkt-Bestimmung); strenge Vorgabe zur eGFR (CRR).
- Diese Studie mit 448 Patienten hat gezeigt, dass Belimumab bei der LN als Zusatztherapie zur SoC das renale Ansprechen verbessert und das Risiko für renale Ereignisse gegenüber der alleinigen SoC um fast 50 % gesenkt wird.
- Belimumab wurde mit bis zu 3g MMF/Tag oder einem CYC/AZA-Regime kombiniert, ohne dass die unerwünschten Ereignisse sich von früheren SLE-Studien oder anderen Studien mit LN-Patienten unterschieden.

6. Anmerkungen der GSK-Medizin zu Belimumab bei SLE, renaler Beteiligung, LN

- Belimumab ist basierend auf den Studien BLISS-52 und BLISS-76 in Deutschland seit 2011 als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE zugelassen, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben.¹
- Da SLE-Studien und Studien bei der aktiven LN der Klassen III-V sich in grundlegenden Design-Aspekten unterscheiden (z. B. Endpunkte), müssen für SLE-Studien Grenzwerte für eine renale Beteiligung definiert werden.
- An den SLE-Studien mit Belimumab durften folgende Patienten mit Nierenbeteiligung teilnehmen, die aus Arztsicht keine aktive Nephritis hatten:²
 - Proteinurie ≤ 6 g/24 h;
 - Kreatinin $\leq 2,5$ mg/dl;
 - in den letzten 90 Tagen keine Dialyse oder Steroidbedarf > 100 mg/d
- In den IV-Studien hatten fast 16 % (n=267) der Patienten eine renale Beteiligung und Belimumab zeigte positive Effekte auf renale Parameter (z. B. Proteinurie und renale Schubrate)². In der SC-Studie waren renale Schübe unter Belimumab signifikant niedriger: 11,1 % vs. 27,1, p=0,0272 (Patienten mit Baseline-Proteinurie $> 0,5$ g/Tag).³
- **Für diese Patienten mit einer renalen Beteiligung ist Belimumab seit 2011 zugelassen.¹ Therapieziel ist die langfristige Remission und nicht die Akuttherapie.**
- **NEU ist der Einsatz von Belimumab bei der aktiven LN der Klassen III–V. Belimumab wird von Anfang an zur Induktionstherapie hinzugegeben und für die Erhaltungsphase beibehalten.⁴ Ziel ist eine Vertiefung von Induktion und Erhaltung, eine langfristige Stabilisierung und eine Unterstützung der vulnerablen Umstellungsphasen.**
- Das aus den SLE-Studien und breiter Real-World-Evidenz über bis zu 13 Jahre bekannte gute Sicherheitsprofil wurde in der BLISS-LN-Studie bestätigt und es wurden unter intensiver Immunsuppression keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.^{1,4}

Referenzen:

1. Fachinformation Benlysta, Stand April 2021.
2. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63–72.
3. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(5):1016–1027.
4. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–28.

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Benlysta

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Warnhinweise: Nicht empfohlen u.a. bei schwerem aktivem ZNS-Lupus, HIV, frühere oder aktuelle Hepatitis B oder C, Hypogammaglobulinämie (IgG < 400 mg/dl) oder IgA-Mangel (IgA < 10 mg/dl), größere Organtransplantation, gleichzeitiger Anwendung mit einer auf die B-Zellen gerichteten Therapie. Injektionsreaktion oder allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) am Tag der Anwendung, verzögert oder wiederauftretend. Erhöhtes Risiko für Infektionen, psychiatrische Erkrankungen, Malignome oder PML möglich.

Nebenwirkungen: u. a. bakterielle und virale Infektionen, Übelkeit, Diarrhoe, Depression, Suizidverhalten, Suizidgedanken, Fieber, Leukopenie, Migräne.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.

Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Wirkstoff: Belimumab. **Zusammensetzung:** 1 Fertigpen enthält 200 mg Belimumab. *Sonstige Bestandteile:* Argininhydrochlorid, Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. 1 Durchstechflasche enthält 120 mg oder 400 mg Belimumab (80 mg/ml nach Rekonstitution). *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Saccharose, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren (nur Infusionslösung) bzw. bei erwachsenen Patienten (Infusionslösung und Fertigpen) mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. In Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis (LN). **Gegenanzeigen:** Allergie gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Bakterielle Infektionen einschließlich Infektionen der Harnwege und der Atemwege, Übelkeit, Durchfall. **Häufig:** Injektionsreaktion, Infusionsreaktion oder allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion), Depressionen, erhöhte Körpertemperatur oder Fieber, niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, Infektion im Bereich von Nase, Rachen oder Magen, Schmerzen in Händen oder Füßen, Migräne. **Nur Fertigpen:** Reaktionen an der Injektionsstelle. **Gelgentlich:** schwerwiegende Injektionsreaktion, Infusionsreaktion oder allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion), potenziell lebensbedrohlich, häufiger am Tag der ersten oder zweiten Behandlung, können aber mehrere Tage verzögert auftreten; tödlich verlaufende Infektionen, Selbstmordgedanken und Selbstmordversuche, juckende, über die Hautoberfläche erhabene Flecken (Quaddeln), Hautausschlag. **Selten:** weniger schwere verzögerte (normalerweise 5 bis 10 Tage nach einer Injektion bzw. Infusion) Nebenwirkungen mit Symptomen wie Hautausschlag, Übelkeit, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Kopfschmerz oder Gesichtsschwellung. **Möglich:** erhöhtes Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter Arzneimitteln, die wie Benlysta, das Immunsystem schwächen. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Stand:** April 2021. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. de.gsk.com**

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: **Fertigpen:** SLE: 200 mg einmal wöchentlich subkutan, gewichtsunabhängig. LN - zusätzlich zum Induktions-/Erhaltungsregime: Bei Initiierung wegen akuter LN 400 mg einmal wöchentlich für 4 Wochen, danach 200 mg einmal wöchentlich, bei fortgeführter Therapie 200 mg einmal wöchentlich. **SLE/LN:** Eine vergessene Dosierung muss sobald wie möglich nachgeholt werden. **Infusionslösung:** Empfohlene Dosierung Erwachsene (SLE und LN) und Kinder ab 5 Jahren (nur SLE) 10 mg/kg Benlysta an Tag 0, 14 und 28, dann alle 4 Wochen. Intravenöse Infusion über eine Stunde nach Rekonstitution und Verdünnung. Durchführung von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal in einer Einrichtung mit den notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung auftretender Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen. Wegen möglicher spät einsetzender Reaktionen zumindest nach den ersten beiden Infusionen klinische Aufsicht der Patienten für einen längeren Zeitraum (einige Stunden) sowie Aufklärung aller Patienten über das potenzielle Risiko schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen und die Möglichkeit des verspäteten Eintretens oder Wiederauftretens von Symptomen. **Beide Formulierungen:** Den Zustand des Patienten kontinuierlich überwachen. **Nur SLE:** Nach 6 Monaten ohne Verbesserung der Krankheitsaktivität den Abbruch der Behandlung erwägen. Bei Umstellung von intravenöser auf subkutane Gabe die erste subkutane Injektion 1 bis 4 Wochen (SLE) bzw. 1 bis 2 Wochen (LN), frühestens nach 2 i.v.-Gaben nach der letzten intravenösen Dosis verabreichen.

Weitere Warnhinweise laut Fachinformation: nicht untersucht und deshalb nicht empfohlen bei: schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems, HIV, frühere oder aktuelle Hepatitis B oder C, Hypogammaglobulinämie (IgG < 400 mg/dl) oder IgA-Mangel (IgA < 10 mg/dl), größere Organtransplantation, hämatopoetische Stammzell-/Knochenmarkstransplantation, Nierentransplantation, gleichzeitige Anwendung mit einer auf die B-Zellen gerichteten Therapie. Vorsicht bei Patienten mit aktiven schweren oder chronischen Infektionen oder mit rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte. Immunisierung: keine Lebendimpfstoffe 30 Tage vor und während der Anwendung von Benlysta. Die Immunantwort auf Impfungen kann beeinträchtigt sein. Depressionen und Suizidalität: 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. Bei Patienten, bei denen derartige Symptome auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen: erhöhtes Malignomrisiko möglich. Vorsicht bei Malignom-Anamnese oder bei neuem Malignom unter der Benlysta-Therapie. **Nur Infusionslösung:** Nicht für Kinder unter 5 Jahren einsetzen. **Nur Fertigpen:** Nicht für Kinder/Jugendliche unter 18 Jahren einsetzen. In der Schwangerschaft in der Regel nicht empfohlen, Empfängnisverhütung während und 4 Monate nach der Therapie. Zum Stillen unter Benlysta ärztlichen Rat einholen.

Weitere Informationen siehe Fachinformation.

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

