

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.  
Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Naplnené injekčné pero

Každé naplnené injekčné pero s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu (belimumabumu).

### Naplnená injekčná striekačka

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu (belimumabumu).

Belimumab (belimumabum) je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 $\lambda$  vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej línii (NS0).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia)  
Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekcia)

Číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Benlysta je indikovaná ako prídavná liečba dospelým pacientom s aktívnym systémovým lupusom erythematosus (SLE) s pozitívou autoprotilátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitívita anti-dsDNA protilátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Benlystou má začať a viesť kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s diagnostikovaním a liečbou SLE. Odporúča sa, aby bola prvá subkutánna injekcia Benlysty podaná pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka v prostredí, ktoré je dostatočne vybavené na zvládnutie prípadných reakcií z precitlivenosti. Zdravotnícky pracovník musí poskytnúť riadne zaškolenie v technike subkutánneho podania a poučenie o prejavoch a príznakoch reakcií z precitlivenosti (pozri časť 4.4). Pacient si môže injekciu Benlysty podávať sám alebo mu ju môže podávať opatrovateľ, ak zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné.

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg raz za týždeň, podaná subkutánne. Dávkovanie nie je založené na telesnej hmotnosti (pozri časť 5.2).

Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Benlystou.

Ak sa dávka vynechá, má sa podať čo najskôr, ako je to možné. Potom sa pacienti môžu vrátiť k podávaniu lieku vo zvyčajný deň, alebo začať novú týždennú schému odo dňa podania vynechanej dávky. Nie je potrebné podať dve dávky v rovnaký deň.

Ak chcú pacienti zmeniť deň v týždni, v ktorý si podávajú liek, nasledujúcu dávku si môžu podať v nanovo zvolenom dni v týždni. Potom majú pacienti dodržiavať novú týždennú schému od zvoleného dňa, i keď dávkovací interval môže byť dočasne kratší ako jeden týždeň.

#### Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

Ak pacient prechádza z intravenózneho podávania Benlysty na subkutánne podávanie, prvá subkutánna injekcia sa má podať 1 až 4 týždne po poslednej intravenózne dávke (pozri časť 5.2).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby*

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty u starších osôb nebola stanovená. Údaje týkajúce sa pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov sa obmedzujú na  $< 1,8$  % sledovanej populácie. Preto sa použitie Benlysty u starších pacientov neodporúča, pokiaľ sa neočakáva, že prínosy budú prevažovať nad rizikami. V prípade, že sa podanie Benlysty starším pacientom považuje za nevyhnutné, nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Belimumab bol sledovaný u obmedzeného počtu pacientov so SLE, ktorí mali poruchu funkcie obličiek. Na základe dostupných informácií nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa však kvôli nedostatočným údajom odporúča obozretnosť (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne špecifické štúdie s Benlystou. Pacienti s poruchou funkcie pečene pravdepodobne nebudú potrebovať úpravu dávky (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty u detí a dospievajúcich (vo veku  $< 18$  rokov) nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Naplnené injekčné pero alebo naplnená injekčná striekačka sa majú použiť len na subkutánnu injekciu. Odporúčané miesta podania injekcie sú brucho alebo stehno. Pacienti majú byť poučení, že keď sa injekcia podáva do rovnakej oblasti, každý týždeň je potrebné použiť odlišné miesto vpichu; injekcie sa nikdy nesmú podať do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá.

Podrobné pokyny na subkutánne podanie Benlysty naplnenej v injekčnom pere alebo v injekčnej striekačke sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa (pozri Podrobný návod).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Benlysta nebola sledovaná v nasledujúcich skupinách pacientov a neodporúča sa pri:

- závažnom aktívnom lupuse s postihnutím centrálného nervového systému
- závažnej aktívnej lupusovej nefritíde (pozri časť 5.1)
- HIV
- hepatitíde B alebo C v anamnéze alebo v súčasnosti
- hypogamaglobulinémii (IgG < 400 mg/dl) alebo deficiencii IgA (IgA < 10 mg/dl)
- transplantácii životne dôležitého orgánu alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek/kostnej drene alebo transplantácii obličky v anamnéze.

#### Súbežné použitie s liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek alebo s cyklofosfamidom

Benlysta nebola sledovaná v kombinácii s inou liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek alebo s intravenóznym cyklofosfamidom. Je potrebná obozretnosť, ak sa Benlysta podáva súbežne s inou liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek alebo s cyklofosfamidom.

#### Precitlivenosť

Podanie subkutánnej alebo intravenózne liekovej formy Benlysty môže mať za následok reakcie z precitlivenosti, ktoré môžu byť závažné a fatálne. V prípade závažnej reakcie sa musí podávanie Benlysty prerušiť a podať náležitá medikamentózna liečba (pozri časť 4.2). Riziko vzniku reakcií z precitlivenosti je najväčšie pri prvých dvoch dávkach; toto riziko však treba vziať do úvahy pri každom podaní. Pacienti, ktorí majú v anamnéze alergie na viaceré lieky alebo významnú precitlivenosť, môžu byť vystavení zvýšenému riziku. Pozorovaný bol aj návrat klinicky významných reakcií po začiatkovej náležitej liečbe príznakov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pacienti majú byť upozornení na to, že reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť v deň podania lieku, alebo niekoľko dní po jeho podaní, a majú byť informovaní o možných prejavoch a príznakoch a možnosti ich návratu. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne akýkoľvek z uvedených príznakov. Pacientovi sa má poskytnúť písomná informácia pre používateľa. Pozorované boli aj neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu a zahŕňali príznaky akými sú vyrážka, nauzea, únava, myalgia, bolesť hlavy a edém tváre.

V klinických štúdiách s intravenóznou liekovou formou sa vyskytli závažné reakcie na infúziu a závažné reakcie z precitlivenosti, ktoré zahŕňali anafylaktickú reakciu, bradykardiu, hypotenziu, angioedém a dyspnoe. Prečítajte si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku pre Benlystu prášok na infúzny koncentrát (pozri časť 4.4).

#### Infekcie

Mechanizmus účinku belimumabu môže zvýšiť riziko vzniku infekcií vrátane oportúnnych infekcií. U pacientov so SLE, ktorí podstupovali imunosupresívnu liečbu vrátane belimumabu, boli hlásené ťažké infekcie vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Lekári musia byť obozretní, keď uvažujú o použití Benlysty u pacientov s ťažkými alebo chronickými infekciami alebo s rekurentnou infekciou v anamnéze. Pacienti, u ktorých vznikne infekcia počas podstupovania liečby Benlystou, majú byť pozorne sledovaní a má sa starostlivo zvážiť prerušenie imunosupresívnej liečby vrátane belimumabu až do vymiznutia infekcie. Riziko použitia Benlysty u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou nie je známe.

## Depresia a suicidalita

V kontrolovaných klinických štúdiách s intravenóznou a so subkutánnou liekovou formou boli psychické poruchy (depresia, samovražedné myšlienky a samovražedné správanie vrátane samovrážd) hlásené častejšie u pacientov, ktorí dostávali Benlystu (pozri časť 4.8). Lekári majú pred začiatkom liečby Benlystou posúdiť riziko depresie a samovraždy, pričom majú vziať do úvahy zdravotnú anamnézu a aktuálny psychický stav pacienta, a majú pokračovať v sledovaní pacientov počas liečby. Lekári majú upozorniť pacientov (a opatrovateľov, keď je to vhodné), aby v prípade nových alebo zhoršujúcich sa psychických príznakov kontaktovali svojho lekára. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú takéto príznaky, sa má zvážiť ukončenie liečby.

## Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe SLE Benlystou bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári majú dávať zvlášť pozor na príznaky poukazujúce na PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky a prejavy). Pacienti majú byť sledovaní kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa príznakom alebo prejavom a ak sa takéto príznaky/prejavy vyskytnú, treba zvážiť odoslanie pacienta k neurológovi a vhodné diagnostické postupy zamerané na PML. Ak je podozrenie na PML, podávanie ďalších dávok sa musí pozastaviť, až kým sa PML nevytlúči.

## Imunizácia

Živé očkovačie látky sa nemajú podať 30 dní pred podaním Benlysty alebo súčasne s jej podaním, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. K dispozícii nie sú údaje o sekundárnom prenose infekcie z osôb očkovaných živými očkovačimi látkami na osoby, ktorým je podávaná Benlysta.

Vzhľadom na mechanizmus účinku môže belimumab ovplyvniť odpoveď na imunizácie. V malej štúdií hodnotiacej odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú očkovačiu látku však boli celkové imunitné odpovede na rôzne sérotypy podobné u pacientov so SLE, ktorým sa podávala Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorí v čase očkovania podstupovali štandardnú imunosupresívnu liečbu. K dispozícii nie sú dostatočné údaje na vyvodenie záverov týkajúcich sa odpovede na iné očkovačie látky.

Obmedzené údaje poukazujú na to, že Benlysta významne neovplyvňuje schopnosť zachovať si ochrannú imunitnú odpoveď na imunizácie podstupené ešte pred podaním Benlysty. V podštúdií sa v malej skupine pacientov, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili očkovanie proti tetanu, pneumokokom alebo chrípke, preukázalo zachovanie ochranných titrov po liečbe Benlystou.

## Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Imunomodulačné lieky vrátane Benlysty môžu zvýšiť riziko malignity. Je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o liečbe Benlystou u pacientov s malignitou v anamnéze, alebo keď sa uvažuje o pokračovaní v liečbe u pacientov, u ktorých vznikne malignita. Pacienti s malígnym nádorom vyskytujúcim sa v priebehu uplynulých 5 rokov neboli sledovaní, s výnimkou pacientov s bazocelulárnym alebo skvamocelulárnym karcinómom kože, alebo s karcinómom krčka maternice, ktorý bol úplne excidovaný alebo adekvátne liečený.

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie v podmienkach *in vivo*. Tvorba niektorých enzýmov CYP450 je potlačená zvýšenými hladinami niektorých cytokínov počas chronického zápalu. Nie je známe, či by belimumab mohol byť nepriamym modulátorom takýchto cytokínov. Riziko nepriameho zníženia aktivity CYP belimumabom nie je možné vylúčiť. Po začatí alebo ukončení liečby belimumabom sa má zvážiť terapeutické monitorovanie pacientov, ktorí sú liečení substrátmi CYP s úzkym terapeutickým indexom, ktorých dávka je individuálne upravená (napr. warfarín).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Benlystou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke.

### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití Benlysty u gravidných žien. Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie. Okrem očakávaného farmakologického účinku, t. j. zníženie počtu B-buniek, sa v štúdiách na zvieratách vykonaných na opiciach nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Benlysta sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos neopodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa Benlysta vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po požití systémovo absorbuje. Belimumab sa však zistil v mlieku samíc opíc, ktorým bol podávaný v dávke 150 mg/kg každé 2 týždne.

Keďže materské protilátky (IgG) sa vylučujú do materského mlieka, odporúča sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Benlystou, po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch belimumabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách formálne nehodnotili (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku belimumabu sa nepredpokladajú žiadne škodlivé účinky na takúto činnosť. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav jedinca a profil nežiaducich reakcií Benlysty.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť belimumabu u pacientov so SLE sa hodnotila v 3 predregistračných, placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou, v 1 placebom kontrolovanej štúdií so subkutánnou liekovou formou a v jednej postmarketingovej, placebom kontrolovanej štúdií s intravenóznou liekovou formou.

Údaje uvedené nižšie v tabuľke zobrazujú expozíciu Benlyste podávanej (10 mg/kg intravenózne počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 52 týždňov) u 674 pacientov so SLE, vrátane 472 pacientov vystavených jej účinku minimálne 52 týždňov, a expozíciu Benlyste podávanej subkutánne v dávke 200 mg raz za týždeň počas až 52 týždňov u 556 pacientov. Uvedené údaje o bezpečnosti zahŕňajú u niektorých pacientov údaje získané po 52. týždni liečby. Zahnuté sú aj údaje z hlásení získaných po uvedení lieku na trh.

Väčšine pacientov bol tiež súbežne podávaný jeden alebo viaceré z nasledujúcich liekov na SLE: kortikosteroidy, imunomodulačné lieky, antimalariká, nesteroidné protizápalové lieky.

Nežiaduce reakcie boli hlásené u 87 % pacientov liečených Benlystou a u 90 % pacientov liečených placebom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (u  $\geq 5$  % pacientov so SLE liečených Benlystou plus štandardnou liečbou a s výskytom o  $\geq 1$  % vyšším ako pri placebe) boli vírusové infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída a hnačka. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 7 % u pacientov liečených Benlystou a 8 % u pacientov liečených placebom.

#### Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Použité kategórie frekvencií sú:

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| Veľmi časté | $\geq 1/10$                      |
| Časté       | $\geq 1/100$ až $< 1/10$         |
| Menej časté | $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$     |
| Zriedkavé   | $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ |

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená frekvencia predstavuje najvyššiu frekvenciu pozorovanú pri ktorejkoľvek z liekových foriem.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduca(e) reakcia(e)</b>   |
|--|-------------------|--|
| Infekcie a nákazy  | Veľmi časté       | Bakteriálne infekcie, napr. bronchitída, infekcia močových ciest                                   |
|  | Časté             | Vírusová gastroenteritída, faryngitída, nazofaryngitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest |
| Poruchy krvi a lymfatického systému                        | Časté             | Leukopénia   |
| Poruchy imunitného systému                                 | Časté             | Reakcie z precitlivenosti*   |
|  | Menej časté       | Anafylaktická reakcia  |
|  | Zriedkavé         | Neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu   |
| Psychické poruchy  | Časté             | Depresia   |
|  | Menej časté       | Samovražedné správanie, samovražedné predstavy   |
| Poruchy nervového systému                                  | Časté             | Migréna  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Veľmi časté       | Hnačka, nauzea   |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | Časté             | Reakcie v mieste vpichu**  |
|  | Menej časté       | Angioedém, urtikária, vyrážka  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Časté             | Bolesť v končatine   |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | Časté             | Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie*, pyrexia                           |

\*„Reakcie z precitlivenosti“ pokrývajú skupinu výrazov vrátane anafylaxie a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi hypotenziu, angioedém, urtikáriu alebo iný typ vyrážky, pruritus a dyspnoe. „Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie“ pokrývajú skupinu výrazov a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi bradykardiu, myalgiu, bolesť hlavy, vyrážku, urtikáriu, pyrexiiu, hypotenziu, hypertenziu, závraty a artralgiu. Vzhľadom na prekrývanie prejavov a príznakov nie je možné vo všetkých prípadoch odlíšiť reakcie z precitlivenosti od reakcií na infúziu.

\*\*Týka sa len subkutánnej liekovej formy.



## Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie pochádzajú zo súhrnu klinických štúdií s intravenóznou liekovou formou (iba dávka 10 mg/kg) a z klinickej štúdie so subkutánnou liekovou formou. Pri psychických poruchách sú zahrnuté aj údaje z postmarketingovej štúdie.

*Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie a precitlivenosť:* Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie a precitlivenosť sa zvyčajne pozorovali v deň podania, ale akútne reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť aj niekoľko dní po podaní. Pacienti, ktorí majú v anamnéze alergie na viaceré lieky alebo významnú precitlivenosť, môžu byť vystavení zvýšenému riziku.

Výskyt reakcií na infúziu a reakcií z precitlivenosti po intravenóznom podaní, objavujúcich sa do 3 dní od podania infúzie, bol 12 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, a 10 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo, pričom trvalé ukončenie liečby si vyžiadali u 1,2 % pacientov v skupine s Benlystou a u 0,3 % pacientov v skupine s placebom.

Výskyt systémových reakcií a reakcií z precitlivenosti po podaní injekcie, objavujúcich sa do 3 dní od subkutánneho podania, bol 7 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, a 9 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo. Klinicky významné reakcie z precitlivenosti súvisiace so subkutánnym podávaním Benlysty a vyžadujúce trvalé ukončenie liečby boli hlásené u 0,2 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a neboli hlásené u žiadneho pacienta, ktorému bolo podávané placebo.

*Infekcie:* V štúdiách s intravenóznou liekovou formou a subkutánnou liekovou formou bol celkový výskyt infekcií 63 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, aj v skupine, ktorej bolo podávané placebo. Infekcie, ktoré sa vyskytli minimálne u 3 % pacientov liečených Benlystou a minimálne o 1 % častejšie ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo, boli vírusová infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída a bakteriálna infekcia močových ciest. Závažné infekcie sa vyskytli u 5 % pacientov v skupine s Benlystou aj v skupine s placebom; závažné oportúnne infekcie sa vyskytli u 0,4 % pacientov v skupine s Benlystou a u 0 % pacientov v skupine s placebom. Infekcie vedúce k ukončeniu liečby sa vyskytli u 0,7 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 1,5 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Niektoré infekcie boli ťažké alebo fatálne.

*Psychické poruchy:* V predregistračných klinických štúdiách s intravenóznou liekovou formou boli závažné psychické udalosti hlásené u 1,2 % (8/674) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta v dávke 10 mg/kg, a u 0,4 % (3/675) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažná depresia bola hlásená u 0,6 % (4/674) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta v dávke 10 mg/kg, a u 0,3 % (2/675) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U pacientov liečených Benlystou (vrátane jedného pacienta, ktorému bola podávaná Benlysta v dávke 1 mg/kg) boli hlásené dve samovraždy.

V randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej, postmarketingovej štúdií s Benlystou podávanou intravenózne v dávke 10 mg/kg boli závažné psychické udalosti hlásené u 1,0 % (20/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,3 % (6/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažná depresia bola hlásená u 0,3 % (7/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u < 0,1 % (1/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Celkový výskyt závažných samovražedných myšlienok alebo závažného samovražedného správania alebo sebapoškodenia bez pokusu o samovraždu bol 0,7 % (15/2 002) u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a 0,2 % (5/2 001) v skupine s placebom. Samovražda nebola hlásená ani v jednej skupine.

Zo štúdií s intravenóznou liekovou formou neboli vylúčení pacienti s psychickými poruchami v anamnéze.

V klinickej štúdií so subkutánnou liekovou formou, z ktorej boli vylúčení pacienti s psychickými poruchami v anamnéze, boli závažné psychické udalosti hlásené u 0,2 % (1/556) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a neboli hlásené u žiadneho pacienta, ktorému bolo podávané placebo. V ani jednej skupine neboli hlásené závažné udalosti súvisiace s depresiou ani samovraždy.

*Leukopénia:* Výskyt leukopénie hlásenej ako nežiaduca udalosť bol 3 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, a 2 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo.

*Reakcie v mieste vpichu:* V klinickom skúšaní so subkutánnou liekovou formou bol výskyt reakcií v mieste vpichu 6,1 % (34/556) u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a 2,5 % (7/280) u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Tieto reakcie v mieste vpichu (najčastejšie sa vyskytovali bolesť, erytém, hematóm, pruritus a indurácia) boli z hľadiska závažnosti mierne až stredne ťažké. Väčšina z nich nevyžadovala ukončenie liečby.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním Benlystou. Nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s prípadmi predávkovania sa zhodovali s nežiaducimi reakciami očakávanými pri belimumabe.

Dve dávky do 20 mg/kg podané s 21-dňovým odstupom intravenóznou infúziou boli použité u ľudí bez toho, že by došlo k zvýšeniu výskytu či závažnosti nežiaducich reakcií v porovnaní s podaním dávok 1, 4, alebo 10 mg/kg.

V prípade neúmyselného predávkovania majú byť pacienti starostlivo sledovaní a majú dostať vhodnú, podpornú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA26

#### Mechanizmus účinku

Belimumab je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 $\lambda$  špecificky namierená proti rozpustnému ľudskému proteínu, ktorý pôsobí ako stimulátor B-lymfocytov (BLyS, označovaný aj ako BAFF a TNFSF13B). Belimumab blokuje väzbu rozpustného BLyS, faktora prežitia B-buniek, na jeho receptory na B-bunkách. Belimumab sa na B-bunky neviaže priamo, ale naviazaním sa na BLyS belimumab inhibuje prežitie B-buniek, vrátane autoreaktívnych B-buniek, a znižuje diferenciáciu B-buniek na plazmatické bunky produkujúce imunoglobulín.

U pacientov so SLE a inými autoimunitnými ochoreniami sú hladiny BLyS zvýšené. Existuje súvislosť medzi plazmatickými hladinami BLyS a aktivitou SLE. Relatívne prispenie hladín BLyS k patofyziológii SLE nie je úplne pochopené.

## Farmakodynamické účinky

Medián hladín IgG v 52. týždni sa znížil o 11 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní so vzostupom o 0,7 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

U pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie anti-dsDNA protilátky, sa medián hladín anti-dsDNA protilátok v 52. týždni znížil o 56 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní so znížením o 41 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie anti-dsDNA protilátky, došlo do 52. týždňa liečby k negativite anti-dsDNA protilátok u 18 % pacientov liečených Benlystou v porovnaní s 15 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

U pacientov s nízkymi hladinami komplementu nastala do 52. týždňa liečby normalizácia C3 a C4 u 42 % a 53 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 21 % a 20 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Benlysta významne znížila počet cirkulujúcich celkových, prechodných a naivných B-buniek a B-buniek prítomných pri SLE, ako aj plazmatických buniek v 52. týždni. Pokles počtu naivných a prechodných B-buniek, ako aj podskupiny B-buniek prítomnej pri SLE sa pozoroval už v 8. týždni. Počet pamäťových buniek sa najprv zvýšil a do 52. týždňa pomaly klesal smerom k východiskovým hladinám.

Odpoveď na dlhodobú liečbu intravenóznou liekovou formou Benlysty v zmysle počtu B-buniek a hladín IgG sa hodnotila v nekontrolovanom predĺžení štúdie. Po sedem a pol ročnej liečbe (vrátane 72-týždňovej hlavnej („parent“) štúdie) sa pozoroval značný a trvalý pokles rôznych podskupín B-buniek, ktorý viedol k 87 % mediánu poklesu počtu naivných B-buniek, k 67 % mediánu poklesu pamäťových B-buniek, k 99 % mediánu poklesu aktivovaných B-buniek a k 92 % mediánu poklesu plazmatických buniek po viac ako 7 rokoch liečby. Po približne 7 rokoch sa pozoroval 28 % medián poklesu hladín IgG, pričom u 1,6 % jedincov došlo k poklesu hladín IgG na hodnotu pod 400 mg/dl. Výskyt nežiaducich udalostí hlásených v priebehu štúdie zvyčajne zostával stabilný alebo klesal.

## Imunogenita

V štúdií so subkutánnou liekovou formou, v ktorej sa testovali vzorky séra od viac ako 550 pacientov so SLE, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu počas liečby subkutánne podávaným belimumabom v dávke 200 mg ani po nej.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Subkutánná injekcia*

Účinnosť Benlysty podávanej subkutánne sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej 52-týždňovej štúdií fázy III (HGS1006-C1115; BEL112341) u 836 dospelých pacientov s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti (*American College of Rheumatology*). Vhodní pacienti mali aktívny SLE, definovaný ako skóre SELENA-SLEDAI (SELENA=*Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (Národné hodnotenie bezpečnosti estrogénov pri systémovom lupuse erythematosus); SLEDAI=*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Index aktivity systémového lupusu erythematosus))  $\geq 8$  a pozitívne výsledky testu na antinukleárne protilátky (ANA alebo anti-dsDNA protilátky) (titer ANA  $\geq 1:80$  a/alebo pozitívne anti-dsDNA protilátky [ $\geq 30$  jednotiek/ml]) pri skríningu. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby (štandardná liečba) SLE, ktorý obsahoval ktorékoľvek z nasledujúceho (v monoterapii alebo v kombinácii): kortikosteroidy, antimalariká, NSAID alebo iné imunosupresíva. Pacienti boli vylúčení z účasti na tejto štúdií, ak mali závažný aktívny lupus s postihnutím centrálného nervového systému alebo závažnú aktívnu lupusovú nefritídu.

Táto štúdia bola vykonaná v USA, Južnej Amerike, Európe a v Ázii. Medián veku pacientov bol 37 rokov (rozmedzie: 18 až 77 rokov) a väčšinu pacientov (94 %) tvorili ženy. Medzi lieky základnej liečby patrili kortikosteroidy (86 %; 60 % užívalo prednizón v dávke > 7,5 mg/deň alebo ekvivalent), imunosupresíva (46 %) a antimalariká (69 %). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny s belimumabom 200 mg alebo do skupiny s placebom, podávanými subkutánne raz za týždeň počas 52 týždňov.

Pri zaradení do štúdie malo 62,2 % pacientov vysokú aktivitu ochorenia (skóre SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), pričom z hľadiska orgánového postihnutia malo 88 % pacientov postihnutie kože a slizníc, 78 % malo postihnutie kostrového svalstva, 8 % malo postihnutie krvi, 12 % malo postihnutie obličiek a 8 % malo postihnutie ciev.

Primárny cieľ účinnosti bol zložený cieľ (Index SLE respondérov - t. j. pacientov so SLE, ktorí odpovedali na liečbu), ktorý definoval odpoveď na liečbu ako splnenie každého z nasledujúcich kritérií v 52. týždni v porovnaní so stavom pri zaradení do štúdie:

- $\geq 4$ -bodové zníženie skóre SELENA-SLEDAI a
- bez nového skóre A pre orgánové postihnutie podľa indexu BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group* - Skupina z Britských ostrov hodnotiaca lupus) alebo 2 nové skóre B pre orgánové postihnutie podľa indexu BILAG a
- bez zhoršenia (bodové zvýšenie o  $< 0,30$ ) skóre celkového hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment* - PGA)

Index SLE respondérov meria zlepšenie aktivity SLE bez toho, že by došlo k zhoršeniu akéhokoľvek orgánového systému alebo celkového stavu pacienta.

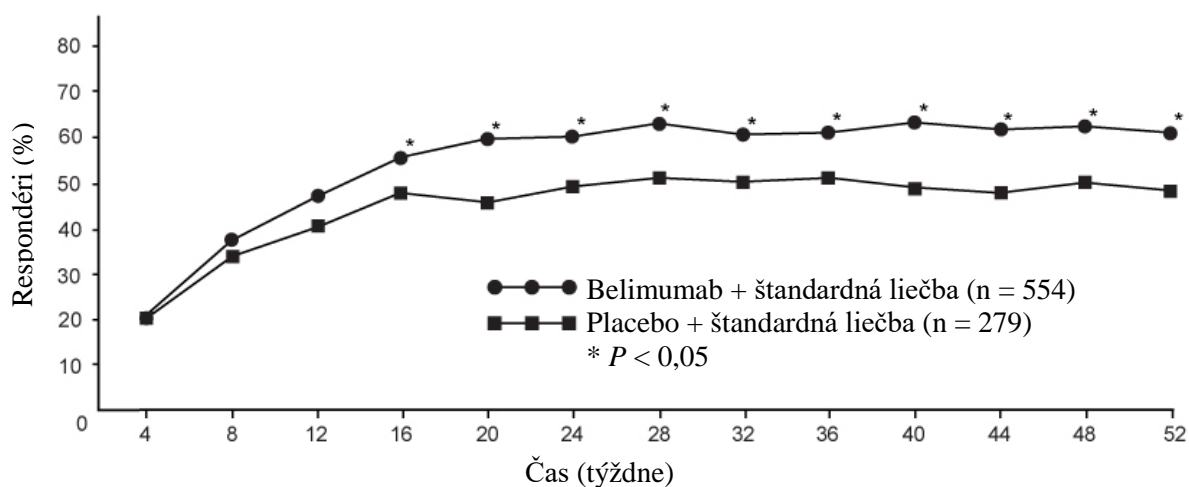
**Tabuľka 1: Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni**

| Odpoveď na liečbu   | Placebo<br>(n=279) | Benlysta<br>200 mg raz za týždeň<br>(n=554) |
|---|--------------------|---|
| Index SLE respondérov   | 48,4 %             | 61,4 %<br>(p=0,0006)                        |
| Pozorovaný rozdiel oproti placebo                             |                    | 12,98 %                                     |
| Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo                          |                    | 1,68<br>(1,25; 2,25)                        |
| Zložky Indexu SLE respondérov                                 |                    |   |
| Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI o $\geq 4$ | 49,1 %             | 62,3 %<br>(p=0,0005)                        |
| Percento pacientov bez zhoršenia podľa indexu BILAG           | 74,2 %             | 80,9 %<br>(p=0,0305)                        |
| Percento pacientov bez zhoršenia podľa PGA                    | 72,8 %             | 81,2 %<br>(p=0,0061)                        |

Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu.

Rozdiely medzi liečebnými skupinami boli zjavné do 16. týždňa a pretrvávali až do 52. týždňa (graf 1).

**Graf 1. Percentuálny podiel respondérov na základe SRI (Indexu SLE respondérov) podľa návštevy**



Vzplanutie SLE bolo definované podľa upraveného indexu vzplanutia SLE v rámci SELENA-SLEDAI. Riziko prvého vzplanutia ochorenia sa znížilo o 22 % počas 52 týždňov pozorovania v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo (pomer rizík=0,78;  $p=0,0061$ ). U pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu ochorenia, bol medián času do prvého vzplanutia ochorenia dlhší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (190 dní oproti 141 dňom). Závažné vzplanutia ochorenia boli pozorované u 10,6 % pacientov v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, v porovnaní s 18,2 % pacientov v skupine, ktorej bolo podávané placebo, počas 52 týždňov pozorovania (pozorovaný rozdiel medzi liečbami = -7,6 %). Riziko závažných vzplanutí ochorenia sa znížilo o 49 % počas 52 týždňov pozorovania v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo (pomer rizík=0,51;  $p=0,0004$ ). U pacientov, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia, bol medián času do prvého závažného vzplanutia ochorenia dlhší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (171 dní oproti 118 dňom).

Percentuálny podiel pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali prednizón v dávke vyššej ako 7,5 mg/deň (alebo ekvivalent) a u ktorých sa priemerná dávka kortikosteroidov, oproti dávke užíwanej pri zaradení do štúdie, znížila minimálne o 25 % na dávku rovnajúcu sa prednizónu  $\leq 7,5$  mg/deň počas 40. až 52. týždňa, bol 18,2 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, a 11,9 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo ( $p=0,0732$ ).

Pri podávaní Benlysty sa v porovnaní s placebom preukázalo zlepšenie únavy meranej pomocou škály FACIT-únavy. Upravená priemerná zmena skóre v 52. týždni oproti východiskovému skóre bola významne väčšia pri Benlyste v porovnaní s placebom (4,4 oproti 2,7,  $p=0,0130$ ).

Analýza primárneho cieľa vykonaná v podskupinách preukázala, že liečba mala najväčší prínos pre pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie vyššiu aktivitu ochorenia vrátane pacientov so skóre SELENA-SLEDAI  $\geq 10$  alebo pacientov vyžadujúcich steroidy na kontrolu ochorenia alebo pacientov s nízkymi hladinami komplementu.

V ďalšej, predtým identifikovanej skupine so sérologicky potvrdenou aktivitou ochorenia, t. j. u pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie nízke hladiny komplementu a pozitívne anti-dsDNA protilátky, sa tiež preukázala väčšia relatívna odpoveď na liečbu; výsledky týkajúce sa tejto konkrétnej skupiny pacientov s vyššou aktivitou ochorenia, pozri tabuľku 2.

**Tabuľka 2: Pacienti s nízkymi hladinami komplementu a pozitívnymi anti-dsDNA protilátkami pri zaradení do štúdie**

| Podskupina  | Pozitívne anti-dsDNA protilátky a nízke hladiny komplementu |                                  |
|---|---|----------------------------------|
|   | Placebo   | Benlysta<br>200 mg raz za týždeň |
|   | (n=108)   | (n=246)                          |
| Výskyt odpovede na liečbu podľa SRI (Indexu SLE respondérov) v 52. týždni (%)   | 47,2  | 64,6 (p=0,0014)                  |
| Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)  |   | 17,41                            |
| Závažné vzplanutia ochorenia počas 52 týždňov:  | (n=108)   | (n=248)                          |
| Pacienti, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia (%)  | 31,5  | 14,1                             |
| Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)  |   | 17,4                             |
| Čas do závažného vzplanutia ochorenia [Pomer rizík (95 % IS)]   |   | 0,38 (0,24; 0,61)<br>(p<0,0001)  |
|   | (n=70)  | (n=164)                          |
| Zníženie dávky prednizónu o $\geq 25$ % oproti dávke užíwanej pri zaradení do štúdie, t. j. na $\leq 7,5$ mg/deň počas 24. až 52. týždňa* (%) | 11,4  | 20,7 (p=0,0844)                  |
| Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)  |   | 9,3                              |
|   | (n=108)   | (n=248)                          |
| Zlepšenie skóre FACIT-únava oproti východiskovému skóre v 52. týždni (priemer):   | 2,4   | 4,6 (p=0,0324)                   |
| Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (medián rozdielu)  |   | 2,1                              |

\* U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali dávku prednizónu  $> 7,5$  mg/deň

#### Vek a rasa

Do kontrolovaných klinických štúdií s Benlystou podávanou subkutánne bol zaradený príliš malý počet pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov alebo pacientov černoškého pôvodu, aby bolo možné vyvodit' významné závery o vplyve veku alebo rasy na klinické výsledky.

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej intravenózne boli sledované u pacientov černoškého pôvodu. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v súhrne charakteristických vlastností lieku pre Benlystu 120 mg a 400 mg prášok na infúzy koncentrát.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložit' výsledky štúdií s Benlystou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie so SLE (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nižšie uvedené farmakokinetické parametre pre subkutánnu liekovú formu vychádzajú z odhadov populačných parametrov týkajúcich sa 661 osôb, ktoré zahŕňali 554 pacientov so SLE a 107 zdravých osôb, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne.

### Absorpcia

Benlysta naplnená v injekčnom pere alebo v injekčnej striekačke sa podáva subkutánnou injekciou.

Po subkutánnom podaní bola biologická dostupnosť belimumabu približne 74 %. Expozícia v rovnovážnom stave sa dosiahla približne po 11 týždňoch subkutánneho podávania. Maximálna koncentrácia belimumabu v sére ( $C_{max}$ ) v rovnovážnom stave bola 108 µg/ml.

### Distribúcia

Belimumab sa distribuuje do tkanív s distribučným objemom v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) rovným približne 5 litrom.

### Biotransformácia

Belimumab je proteín, ktorého predpokladanou metabolickou cestou je degradácia na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny sprostredkovaná hojne sa vyskytujúcimi proteolytickými enzýmami. Klasické štúdie biotransformácie sa neuskutočnili.

### Eliminácia

Po subkutánnom podaní mal belimumab koncový polčas 18,3 dňa. Systémový klírens bol 204 ml/deň.

### Osobitné skupiny pacientov

*Pediatrická populácia:* Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa pediatrických pacientov.

*Staršie osoby:* Benlysta bola sledovaná u obmedzeného počtu starších pacientov. V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov, ktorým bola podávaná subkutánnu liečba, nebola expozičia belimumabu ovplyvnená vekom. Vzhľadom na malý počet jedincov vo veku  $\geq 65$  rokov však nie je možné vplyv veku jednoznačne vylúčiť.

*Porucha funkcie obličiek:* Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku belimumabu. Počas klinického vývoja bola Benlysta sledovaná u obmedzeného počtu pacientov so SLE, ktorí mali miernu (klírens kreatinínu  $[CrCl] \geq 60$  a  $< 90$  ml/min), stredne ťažkú ( $CrCl \geq 30$  a  $< 60$  ml/min) alebo ťažkú ( $CrCl \geq 15$  a  $< 30$  ml/min) poruchu funkcie obličiek: 121 pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek a 30 pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bola Benlysta podávaná subkutánne; 770 pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek, 261 pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a 14 pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek bola Benlysta podávaná intravenózne.

Nepozoroval sa klinicky významný pokles systémového klírnsu ako dôsledok poruchy funkcie obličiek. Preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávkovania.

*Porucha funkcie pečene:* Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku belimumabu. Molekuly IgG1 ako belimumab sú katabolizované hojne sa vyskytujúcimi proteolytickými enzýmami, ktorých výskyt sa neobmedzuje na pečenevé tkanivo a zmeny funkcie pečene pravdepodobne nemajú vplyv na elimináciu belimumabu.

## Telesná hmotnosť/Index telesnej hmotnosti (BMI)

Vplyv telesnej hmotnosti a BMI na expozíciu belimumabu po subkutánnom podaní sa nepovažoval za klinicky významný. Nezistil sa žiadny významný vplyv na účinnosť a bezpečnosť v závislosti od telesnej hmotnosti. Preto sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

## Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

U pacientov so SLE, ktorí prešli z dávky 10 mg/kg podávanej intravenózne raz za 4 týždne na dávku 200 mg podávanú subkutánne raz za týždeň, pričom prechod sa uskutočnil v intervale 1 až 4 týždňov, sa koncentrácie belimumabu v sére zistené pred podaním prvej subkutánnej dávky približovali výslednej minimálnej (trough) koncentrácii belimumabu v rovnovážnom stave dosiahnutej po subkutánnom podávaní (pozri časť 4.2). Na základe simulácií s využitím populačných FK parametrov sa zistilo, že priemerné rovnovážne koncentrácie belimumabu dosiahnuté pri dávke 200 mg podávanej subkutánne raz za týždeň boli podobné tým, ktoré sa dosiahli pri dávke 10 mg/kg podávanej intravenózne raz za 4 týždne

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Intravenózne a subkutánne podávanie opiciam malo za následok očakávané zníženie počtu B-buniek v periférnej krvi a v lymfoidnom tkanive, a to bez súvisiacich toxikologických nálezov.

Uskutočnili sa reprodukčné štúdie na gravidných opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol podávaný belimumab 150 mg/kg intravenóznou infúziou (približne 9-násobok predpokladanej maximálnej klinickej expozície dosiahnutej u ľudí) každé 2 týždne počas až 21 týždňov a liečba belimumabom sa nespájala s priamymi či nepriamymi škodlivými účinkami z hľadiska toxicity pre matku, vývojovej toxicity alebo teratogenity.

Nálezy súvisiace s liečbou sa obmedzovali na očakávané reverzibilné zníženie počtu B-buniek u zvieracích matiek aj mláďat a reverzibilné zníženie hladín IgM u mláďat opíc. Po ukončení liečby sa počet B-buniek obnovil asi do 1 roka po pôrode u dospelých opíc a do 3 mesiacov života u mláďat opíc; hladiny IgM u mláďat vystavených účinku belimumabu *in utero* sa znormalizovali do 6 mesiacov veku.

Vplyv na samčiu a samičiu fertilitu u opíc bol hodnotený v 6-mesačných štúdiách toxicity po opakovanom podávaní belimumabu v dávke do a vrátane 50 mg/kg. V samčích a samičích reprodukčných orgánoch pohlavne zrelej zvierat sa nezaznamenali žiadne zmeny súvisiace s liečbou. Neformálne hodnotenie menštruačného cyklu u samíc nepreukázalo žiadne zmeny súvisiace s belimumabom.

Keďže belimumab je monoklonálna protilátka, neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity. Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity ani štúdie fertility (samčej alebo samičej).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

arginíniumchlorid  
histidín  
monohydrát histidíniumchloridu  
polysorbát 80  
chlorid sodný  
voda na injekciu



## **6.2 Inkompatibility**

Neznáme.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Naplnené injekčné pero

1 ml roztoku v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s integrovanou ihlou (nehrdzavejúca oceľ) v naplnenom injekčnom pere.

Dodáva sa v baleniach s 1 alebo 4 naplnenými injekčnými perami a v multibaleniach pozostávajúcich z 12 naplnených injekčných pier s jednorazovou dávkou (3 balenia po 4 naplnených injekčných perách).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Naplnená injekčná striekačka

1 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu 1 s integrovanou ihlou (nehrdzavejúca oceľ) a vrchnákom ihly.

Dodáva sa v balení s 1 naplnenou injekčnou striekačkou a v balení so 4 naplnenými injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobné pokyny na subkutánne podanie Benlysty naplnenej v injekčnom pere alebo v injekčnej striekačke sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa (pozri Podrobný návod).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/11/700/003 | 1 naplnené injekčné pero                             |
| EU/1/11/700/004 | 4 naplnené injekčné perá                             |
| EU/1/11/700/005 | 12 (3 x 4) naplnených injekčných pier (multibalenie) |
| EU/1/11/700/006 | 1 naplnená injekčná striekačka                       |
| EU/1/11/700/007 | 4 naplnené injekčné striekačky                       |

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.