

**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 120 mg prášok na infúzny koncentrát.

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg belimumabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 80 mg belimumabu na ml.

### Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg belimumabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 80 mg belimumabu na ml.

Belimumab 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

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až šedobiely prášok.

## 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. Infúzie Benlysty má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vyškolený na podávanie infúznej liečby.

Podanie Benlysty môže mať za následok závažné alebo život ohrozujúce reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu. U pacientov bolo hlásené objavenie sa príznakov akútnej precitlivenosti po niekoľkých hodinách od podania infúzie. Pozorovaný bol aj návrat klinicky významných reakcií po začiatočnej náležitej liečbe príznakov (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto sa má Benlysta podávať v prostredí, v ktorom sú okamžite k dispozícii prostriedky na zvládnutie takýchto reakcií. Pacienti musia zostať pod klinickým dohľadom počas predĺženej časovej doby (počas niekoľkých hodín), a to po minimálne prvých 2 infúziách, berúc do úvahy možnosť reakcie s oneskoreným nástupom.

Pacienti liečení Benlystou majú byť upozornení na možné riziko vzniku závažnej alebo život ohrozujúcej precitlivosti a na možnosť jej oneskoreného nástupu alebo návratu príznakov. Písomná informácia pre používateľa sa má pacientovi poskytnúť zakaždým, keď mu je podávaná Benlysta (pozri časť 4.4).

### Dávkovanie

Pred podaním infúzie Benlysty sa môže podať premedikácia zahŕňajúca antihistaminikum, s antipyretikom alebo bez neho (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávkovacia schéma je 10 mg/kg Benlysty v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Benlystou.

### 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 dospelých (vo veku  $< 18$  rokov) nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Benlysta sa podáva intravenózne infúziou a pred podaním sa musí rekonštituovať a riediť. Pokyny na rekonštitúciu, riedenie a uchovávanie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Benlysta sa má podávať infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Benlysta sa nesmie podať formou intravenózneho bolusu.

Ak u pacienta vznikne reakcia na infúziu, rýchlosť infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Ak u pacienta vznikne potenciálne život ohrozujúca nežiaduca reakcia, podávanie infúzie sa musí ihneď ukončiť (pozri časti 4.4 a 4.8).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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.

#### Reakcie na infúziu a precitlivosť

Podanie Benlysty môže mať za následok reakcie z precitlivosti a reakcie na infúziu, 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 precitlivosti je najväčšie pri prvých dvoch infúziách; toto riziko však treba vziať do úvahy pri každej podanej infúzii. Pacienti, ktorí majú v anamnéze alergie na viaceré lieky alebo významnú precitlivosť, môžu byť vystavení zvýšenému riziku.

Pred podaním infúzie Benlysty sa môže podať premedikácia zahŕňajúca antihistaminikum, s antipyretikom alebo bez neho. Nie sú k dispozícii dostatočné poznatky o tom, či premedikácia znižuje frekvenciu výskytu alebo závažnosť reakcií na infúziu.

V klinických štúdiách postihli závažné reakcie na infúziu a závažné reakcie z precitlivosti približne 0,9 % pacientov a zahŕňali anafylaktickú reakciu, bradykardiu, hypotenziu, angioedém a dyspnoe. Reakcie na infúziu sa častejšie vyskytli počas podávania prvých dvoch infúzií a pri následných infúziách sa ich výskyt zvyčajne znížil (pozri časť 4.8). U pacientov bolo hlásené objavenie sa príznakov akútnej precitlivosti po niekoľkých hodinách od podania infúzie. Pozorovaný bol aj návrat klinicky významných reakcií po začiatkovej náležitej liečbe príznakov (pozri časti 4.2 a 4.8). Preto sa má Benlysta podávať v prostredí, v ktorom sú okamžite k dispozícii prostriedky na zvládnutie takýchto reakcií. Pacienti musia zostať pod klinickým dohľadom počas predĺženej časovej doby (počas niekoľkých hodín), a to po minimálne prvých 2 infúziách, berúc do úvahy možnosť reakcie s oneskoreným nástupom. Pacienti majú byť upozornení na to, že reakcie z precitlivosti sa môžu vyskytnúť v deň podania infúzie, alebo niekoľko dní po jej 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. Písomná informácia pre používateľa sa má pacientovi poskytnúť zakaždým, keď mu je podávaná Benlysta (pozri časť 4.2).

Pozorované boli aj neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu a zahŕňali príznaky akými sú vyrážka, nauzea, únava, myalgia, bolesť hlavy a edém tváre.

### 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 nevyľúči.

### Imunizácia

Živé očkovačie látky sa nemajú podať 30 dní pred podaním Benlysty alebo súbežne 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 podávanú (10 mg/kg intravenózne počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas 52 týždňov) u 674 pacientov so SLE, vrátane 472 pacientov vystavených jej účinku minimálne 52 týždňov, a expozíciu Benlyste podávanú subkutánne v dávke 200 mg raz za týždeň počas 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.

*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 zaslepenej, 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.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:* U obéznych pacientov [index telesnej hmotnosti (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>] liečených intravenózne podávanou Benlystou bol hlásený vyšší výskyt nauzey, vracania a hnačky v porovnaní s placebom a v porovnaní s pacientmi s normálnou telesnou hmotnosťou (BMI ≥ 18,5 až ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Žiadne z týchto gastrointestinálnych nežiaducich udalostí u obéznych pacientov neboli závažné.

#### 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

V klinických štúdiách s Benlystou podávanou intravenózne boli pozorované zmeny biomarkerov. U pacientov s hypergamaglobulinémiou nastala do 52. týždňa liečby normalizácia hladín IgG u 49 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 20 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

U pacientov s protilátkami proti dvojvláknovej DNA (anti-dsDNA) došlo do 52. týždňa liečby k negativite anti-dsDNA protilátok u 16 % pacientov liečených Benlystou v porovnaní so 7 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

U pacientov s nízkymi hladinami komplementu nastala do 52. týždňa liečby normalizácia C3 a C4 u 38 % a 44 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 17 % a 18 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Z protilátok proti fosfolipidom boli merané iba protilátky proti kardiolipínu. V 52. týždni liečby sa pozorovalo 37 % zníženie hladín protilátok proti kardiolipínu - izotop IgA ( $p=0,0003$ ), 26 % zníženie hladín protilátok proti kardiolipínu - izotop IgG ( $p=0,0324$ ) a 25 % zníženie hladín protilátok proti kardiolipínu - izotop IgM ( $p=NS, 0,46$ ).

V dlhodobom nekontrolovanom predĺžení štúdie boli sledované zmeny v B-bunkách (vrátane naivných, pamäťových a aktivovaných B-buniek a plazmatických buniek) a zmeny hladín IgG vyskytujúce sa u pacientov počas pokračujúcej liečby intravenóznym belimumabom. 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

Analýza citlivosti zameraná na neutralizujúce protilátky a nešpecifické protilátky proti liečivu (*anti-drug antibody* - ADA) je obmedzená prítomnosťou liečiva v odobratých vzorkách. Skutočný výskyt neutralizujúcich protilátok a nešpecifických protilátok proti liečivu v sledovanej populácii pacientov preto nie je známy. V dvoch štúdiách fázy III mali 4 z 563 (0,7 %) pacientov v skupine s dávkou 10 mg/kg a 27 z 559 (4,8 %) pacientov v skupine s dávkou 1 mg/kg pozitívny výsledok testu na pretrvávajúcu prítomnosť protilátok proti belimumabu. V štúdiách fázy III sa u jedincov pozitívnych na pretrvávajúce protilátky proti belimumabu vyskytli reakcie na infúziu v deň podania dávky u 1/10 (10 %) jedincov v skupine s placebom, u 2/27 (7 %) jedincov v skupine s dávkou 1 mg/kg a u 1/4 (25 %) jedincov v skupine s dávkou 10 mg/kg; všetky tieto reakcie na infúziu boli nezávažné a mierne až stredne ťažké. U malého počtu pacientov s ADA boli hlásené závažné/ťažké nežiaduce udalosti. Výskyt reakcií na infúziu u jedincov pozitívnych na pretrvávajúce protilátky proti belimumabu bol porovnateľný s výskytom reakcií na infúziu u pacientov negatívnych na ADA, u ktorých sa vyskytli u 75/552 (14 %) jedincov v skupine s placebom, u 78/523 (15 %) jedincov v skupine s dávkou 1 mg/kg a u 83/559 (15 %) jedincov v skupine s dávkou 10 mg/kg.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Intravenózna infúzia*

Účinnosť Benlysty podávanej intravenózne sa hodnotila v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s 1 684 pacientmi s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti (*American College of Rheumatology*). 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))  $\geq 6$  a pozitívne výsledky testu na antinukleárne protilátky (ANA) (titer ANA  $\geq 1:80$  a/alebo pozitívne anti-dsDNA protilátky [ $\geq 30$  jednotiek/ml]) pri skríningu. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby SLE, ktorý obsahoval (v monoterapii alebo v kombinácii): kortikosteroidy, antimalariká, NSAID alebo iné imunosupresíva. Obe štúdie mali podobnú koncepciu, okrem toho, že štúdia BLISS-76 bola 76-týždňová štúdia a štúdia BLISS-52 bola 52-týždňová štúdia. V oboch štúdiách bol primárny cieľ účinnosti hodnotený po 52. týždňoch.

Zo štúdií boli vylúčení pacienti, ktorí mali závažnú aktívnu lupusovú nefritídu a pacienti, ktorí mali závažný lupus s postihnutím centrálného nervového systému (CNS).

Štúdia BLISS-76 bola vykonaná hlavne v Severnej Amerike a Západnej Európe. Medzi lieky základnej liečby patrili kortikosteroidy (76 %; > 7,5 mg/deň 46 %), imunosupresíva (56 %) a antimalariká (63 %).

Štúdia BLISS-52 bola vykonaná v Južnej Amerike, Východnej Európe, Ázii a Austrálii. Medzi lieky základnej liečby patrili kortikosteroidy (96 %; > 7,5 mg/deň 69 %), imunosupresíva (42 %) a antimalariká (67 %).

Pri zaradení do štúdie malo 52 % pacientov vysokú aktivitu ochorenia (skóre SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), pričom z hľadiska orgánového postihnutia malo 59 % pacientov postihnutie kože a slizníc, 60 % malo postihnutie kostrového svalstva, 16 % malo postihnutie krvi, 11 % malo postihnutie obličiek a 9 % malo postihnutie ciev (skóre A alebo skóre B podľa indexu BILAG pri zaradení do štúdie).

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	BLISS-76		BLISS-52		Súhrnné údaje z BLISS-76 a BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Index SLE respondérov	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p<0,0001)
Pozorovaný rozdiel oproti placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Zložky Indexu SLE respondérov						
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI $\geq 4$	35,6 %	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p=0,0024)	40,9 %	52,8 % (p<0,0001)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa indexu BILAG	65,1 %	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa PGA	62,9 %	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

\* Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu

V súhrnnej analýze týchto dvoch štúdií sa zistilo, že percentuálny podiel pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali > 7,5 mg/deň prednizónu (alebo ekvivalentu) a u ktorých sa priemerná dávka kortikosteroidov znížila minimálne o 25 % na dávku rovnajúcu sa prednizónu  $\leq 7,5$  mg/deň počas 40. až 52. týždňa, bol 17,9 % v skupine, ktorej bola podávaná Benlysta, a 12,3 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo (p=0,0451).

Vzplanutie SLE bolo definované podľa upraveného indexu vzplanutia SLE v rámci SELENA-SLEDAI. Medián času do prvého vzplanutia ochorenia bol dlhší v kombinovanej skupine, ktorej bola podávaná Benlysta v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo (110 oproti 84 dňom, pomer rizík=0,84, p=0,012). Závažné vzplanutia ochorenia boli pozorované u 15,6 % pacientov v skupine s Benlystou oproti 23,7 % pacientov v skupine s placebom počas 52 týždňov pozorovania (pozorovaný rozdiel medzi liečbami = -8,1 %; pomer rizík=0,64, p=0,0011).

Pri podávaní Benlysty sa v porovnaní s placebom preukázalo zlepšenie únavy meranej pomocou škály FACIT-únavy v súhrnnej analýze. Priemerná zmena skóre v 52. týždni oproti východiskovému skóre bola významne väčšia pri Benlyste v porovnaní s placebom (4,70 oproti 2,46, p=0,0006).

Univariantná a multivariantná analýza primárneho cieľa vykonaná vo vopred špecifikovaných podskupinách preukázala, že liečba mala najväčší prínos pre pacientov s vyššou aktivitou ochorenia vrátane pacientov so skóre SELENA-SLEDAI  $\geq 10$  alebo pacientov vyžadujúcich steroidy na kontrolu ochorenia alebo pacientov s nízkymi hladinami komplementu.

*Post-hoc* analýza identifikovala podskupiny pacientov s vysokou odpoveďou na liečbu, medzi ktorých patrili pacienti, ktorí mali pri zaradení do štúdie nízke hladiny komplementu a pozitívne anti-dsDNA protilátky; výsledky týkajúce sa tejto konkrétnej skupiny pacientov s vyššou aktivitou ochorenia, pozri tabuľku 2. Pri zaradení do štúdie malo 64,5 % z týchto pacientov skóre SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ .

**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 (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
<b>Súhrnné údaje z BLISS-76 a BLISS-52</b>		
Výskyt odpovede na liečbu podľa SRI (Indexu SLE respondérov) v 52. týždni (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)		19,8
Výskyt odpovede na liečbu podľa SRI (okrem zmien hladín komplementu a anti-dsDNA protilátok) v 52. týždni (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)		17,3
Závažné vzplanutia ochorenia počas 52 týždňov		
Pacienti, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia (%)	29,6	19,0
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)		10,6
Čas do závažného vzplanutia ochorenia [Pomer rizík (95 % IS)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Zníženie dávky prednizónu o $\geq 25$ % oproti dávke užíwanej pri zaradení do štúdie, t. j. na $\leq 7,5$ mg/deň počas 40. až 52. týždňa* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)		6,3
Zlepšenie skóre FACIT-únava oproti východiskovému skóre v 52. týždni (priemer)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (priemerný rozdiel)		2,21
<b>Iba štúdia BLISS-76</b>	<b>Placebo (n=131)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=134)</b>
Výskyt odpovede na liečbu podľa SRI v 76. týždni (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Pozorovaný rozdiel medzi liečbami oproti placebo (%)		12,1

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

## Vek a rasa

### *Vek*

Do kontrolovaných klinických štúdií bol zaradený príliš malý počet pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov, aby bolo možné vyvodiť významné závery o vplyve veku na klinické výsledky.

### *Pacienti černoškého pôvodu*

Benlysta bola podávaná intravenózne pacientom černoškého pôvodu v randomizovanej (2:1), dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 52-týždňovej štúdií fázy III/IV (EMBRACE). Účinnosť sa hodnotila u 448 pacientov. Percentuálny podiel pacientov černoškého pôvodu, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI-S2K, bol vyšší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, ale rozdiel nebol štatisticky významný v porovnaní s placebom. Avšak v zhode s výsledkami iných štúdií sa u pacientov černoškého pôvodu s vysokou aktivitou ochorenia (nízke hladiny komplementu a pozitivita anti-dsDNA protilátok pri zaradení do štúdie,  $n = 141$ ) dosiahla odpoveď na liečbu podľa SRI-S2K u 45,1 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta v dávke 10 mg/kg v porovnaní s 24,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pomer šancí 3,00; 95 % IS: 1,35; 6,68).

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť 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 intravenóznou liekovú formu vychádzajú z odhadov populačných parametrov týkajúcich sa 563 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta v dávke 10 mg/kg v dvoch štúdiách fázy III.

### Absorpcia

Benlysta sa podáva intravenóznou infúziou. Maximálne koncentrácie belimumabu v sére boli zvyčajne pozorované na konci infúzie alebo v krátkom čase po jej podaní. Maximálna koncentrácia v sére bola 313  $\mu\text{g/ml}$  (rozmedzie: 173 - 573  $\mu\text{g/ml}$ ) na základe simulácie profilu závislosti koncentrácie od času s použitím typických hodnôt parametrov populačného farmakokinetického modelu.

### 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

Koncentrácie belimumabu v sére klesali biexponenciálnym spôsobom, pričom distribučný polčas bol 1,75 dňa a koncový polčas 19,4 dňa. Systémový klírens bol 215 ml/deň (rozmedzie: 69 - 622 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 celkovej sledovanej populácii pacientov so SLE, ktorým bola podávaná intravenózna liečba, vek neovplyvnil expozíciu belimumabu v populačnej farmakokinetickej analýze. 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 pacientov so SLE a poruchou funkcie obličiek (261 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, klírens kreatinínu  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min; 14 jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, klírens kreatinínu  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min). Pokles systémového klírnsu odhadnutý podľa populačného farmakokinetického (FK) modelovania u pacientov, ktorí v rámci stupňov poruchy funkcie obličiek dosahovali stredné hodnoty, v porovnaní s pacientmi s mediánom klírnsu kreatinínu v populácii pacientov pre FK analýzu (79,9 ml/min) bol nasledovný: 1,4 % pri miernej (75 ml/min), 11,7 % pri stredne ťažkej (45 ml/min) a 24,0 % pri ťažkej (22,5 ml/min) poruche funkcie obličiek. Hoci proteinúria ( $\geq 2$  g/deň) zvýšila klírens belimumabu a poklesy klírnsu kreatinínu znížili klírens belimumabu, tieto účinky boli v predpokladanom rozmedzí variability. 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)

Podávanie dávok belimumabu normalizovaných na telesnú hmotnosť vedie k zníženej expozícii u jedincov s podváhou (BMI  $< 18,5$ ) a k zvýšenej expozícii u obéznych jedincov (BMI  $\geq 30$ ). Zmeny expozície závislé od BMI nevedli k zodpovedajúcim zmenám účinnosti. Zvýšená expozícia u obéznych pacientov, ktorým bol podávaný belimumab 10 mg/kg, nevedla k celkovému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí alebo závažných nežiaducich udalostí v porovnaní s obéznymi jedincami, ktorým bolo podávané placebo. U obéznych pacientov bol však pozorovaný vyšší výskyt nauzey, vracania a hnačky. Žiadna z týchto gastrointestinálnych nežiaducich udalostí u obéznych pacientov nebola závažná.

U jedincov s podváhou alebo u obéznych jedincov 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.

Nálezky 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**

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)  
trinátriumcitrát (E331)  
sacharóza  
polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Benlysta nie je kompatibilná s 5 % roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorené injekčné liekovky  
5 rokov.

#### Rekonštituovaný roztok

Po rekonštitúcii pomocou vody na injekciu sa má rekonštituovaný roztok, ak sa nepoužije ihneď, chrániť pred priamym slnečným svetlom a uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

#### Rekonštituovaný a riedený infúzny roztok

Roztok Benlysty riedený v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo v injekčnom Ringerovom roztoku s laktátom sa môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Celkový čas od rekonštitúcie Benlysty po ukončenie infúzie nemá presiahnuť 8 hodín.

## 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.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčné liekovky (5 ml) zo skla typu 1, uzatvorené silikónovanou chlórbutylovou gumovou zátkou a vyklápacím hliníkovým viečkom obsahujúce 120 mg prášku.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

### Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčné liekovky (20 ml) zo skla typu 1, uzatvorené silikónovanou chlórbutylovou gumovou zátkou a vyklápacím hliníkovým viečkom obsahujúce 400 mg prášku.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

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

### Príprava 120 mg infúzneho roztoku

#### *Rekonštitúcia*

Rekonštitúcia a riedenie sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

Injekčnú liekovku nechajte postáť 10 až 15 minút, aby sa ohriala na izbovú teplotu (15 °C až 25 °C).

Odporúča sa použiť ihlu veľkosti 21 - 25G na prepichnutie zátky injekčnej liekovky pred rekonštitúciou a riedením.

Jednorazová injekčná liekovka so 120 mg belimumabu sa rekonštituuje pridaním 1,5 ml vody na injekciu, aby sa dosiahla konečná koncentrácia 80 mg/ml belimumabu.

Prúd vody na injekciu sa má nasmerovať na stenu injekčnej liekovky, aby sa minimalizovalo spenenie. Injekčnou liekovkou jemne krúžite 60 sekúnd. Počas rekonštitúcie nechajte injekčnú liekovku postáť pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C), injekčnou liekovkou jemne krúžite 60 sekúnd každých 5 minút, kým sa prášok nerozpustí. **Nepretrepávajúte.** Rekonštitúcia je zvyčajne ukončená v priebehu 10 až 15 minút po pridaní vody, ale môže trvať až 30 minút.

Rekonštituovaný roztok chráňte pred slnečným svetlom.

Ak sa na rekonštitúciu Benlysty použije mechanická pomôcka na rekonštitúciu, nemá sa prekročiť rýchlosť 500 rotácií za minútu a injekčnou liekovkou sa nemá krúžiť dlhšie ako 30 minút.

Po ukončení rekonštitúcie má byť roztok opalescenný a bezfarebný až svetložltý a bez častíc. Malé vzduchové bublinky sa však očakávajú a sú prijateľné.

Po rekonštitúcii sa môže z každej injekčnej liekovky odobrať objem 1,5 ml (zodpovedajúci 120 mg belimumabu).

## *Riedenie*

Rekonštituovaný liek sa riedi na 250 ml injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo injekčným Ringerovým roztokom s laktátom.

5 % intravenózne roztoky glukózy sú nekompatibilné s Benlystou a nesmú sa použiť.

Z 250 ml infúzneho vaku alebo infúznej fľaše s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo s injekčným Ringerovým roztokom s laktátom odoberte a zlikvidujte objem rovnajúci sa objemu rekonštituovaného roztoku Benlysty potrebného pre dávku pre pacienta. Potom pridajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku Benlysty do infúzneho vaku alebo infúznej fľaše. Vak alebo fľašu jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepoužitý roztok v injekčných liekôvkach sa musí zlikvidovať.

Roztok Benlysty pred podaním zrakom skontrolujte, či neobsahuje cudzorodé častice a či nedošlo k zmene jeho farby. Roztok zlikvidujte, ak obsahuje cudzorodé častice, alebo ak došlo k zmene jeho farby.

Celkový čas od rekonštitúcie Benlysty po ukončenie infúzie nemá presiahnuť 8 hodín.

### Príprava 400 mg infúzneho roztoku

#### *Rekonštitúcia*

Rekonštitúcia a riedenie sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

Injekčnú liekovku nechajte postáť 10 až 15 minút, aby sa ohriala na izbovú teplotu (15 °C až 25 °C).

Odporúča sa použiť ihlu veľkosti 21 až 25G na prepichnutie zátky injekčnej liekovky pred rekonštitúciou a riedením.

Jednorazová injekčná liekovka so 400 mg belimumabu sa rekonštituuje pridaním 4,8 ml vody na injekciu, aby sa dosiahla konečná koncentrácia 80 mg/ml belimumabu.

Prúd vody na injekciu sa má nasmerovať na stenu injekčnej liekovky, aby sa minimalizovalo spenenie. Injekčnou liekovkou jemne krúžite 60 sekúnd. Počas rekonštitúcie nechajte injekčnú liekovku postáť pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C), injekčnou liekovkou jemne krúžite 60 sekúnd každých 5 minút, kým sa prášok nerozpustí. Nepretrepávajte. Rekonštitúcia je zvyčajne ukončená v priebehu 10 až 15 minút po pridaní vody, ale môže trvať až 30 minút.

Rekonštituovaný roztok chráňte pred slnečným svetlom.

Ak sa na rekonštitúciu Benlysty použije mechanická pomôcka na rekonštitúciu, nemá sa prekročiť rýchlosť 500 rotácií za minútu a injekčnou liekovkou sa nemá krúžiť dlhšie ako 30 minút.

Po ukončení rekonštitúcie má byť roztok opalescencný a bezfarebný až svetložltý a bez častíc. Malé vzduchové bublinky sa však očakávajú a sú prijateľné.

Po rekonštitúcii sa môže z každej injekčnej liekovky odobrať objem 5 ml (zodpovedajúci 400 mg belimumabu).

## *Riedenie*

Rekonštituovaný liek sa riedi na 250 ml injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo injekčným Ringerovým roztokom s laktátom.

5 % intravenózne roztoky glukózy sú nekompatibilné s Benlystou a nesmú sa použiť.

Z 250 ml infúzneho vaku alebo infúznej fľaše s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo s injekčným Ringerovým roztokom s laktátom odoberte a zlikvidujte objem rovnajúci sa objemu rekonštituovaného roztoku Benlysty potrebného pre dávku pre pacienta. Potom pridajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku Benlysty do infúzneho vaku alebo infúznej fľaše. Vak alebo fľašu jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepoužitý roztok v injekčných liekovkách sa musí zlikvidovať.

Roztok Benlysty pred podaním zrakom skontrolujte, či neobsahuje cudzorodé častice a či nedošlo k zmene jeho farby. Roztok zlikvidujte, ak obsahuje cudzorodé častice, alebo ak došlo k zmene jeho farby.

Celkový čas od rekonštitúcie Benlysty po ukončenie infúzie nemá presiahnuť 8 hodín.

## Spôsob podávania

Benlysta sa podáva infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Benlysta sa nemá podávať infúziou súbežne s inými látkami rovnakou intravenóznou hadičkou. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility hodnotiace súbežné podávanie Benlysty s inými látkami.

Nepozorovali sa inkompatibility medzi Benlystou a polyvinylchloridovými alebo polyolefinovými infúznymi vakmi.

## Likvidácia

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/1/11/700/001 1 injekčná liekovka - 120 mg  
EU/1/11/700/002 1 injekčná liekovka - 400 mg

## **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>.