

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ produkovaná buněčnou linií savčích buněk (NS0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok s hodnotou pH 6 a osmolalitou 270 – 320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Benlysta je indikován jako přídatná léčba u pacientů ve věku od 5let s aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivními autoprotilátkami a vysokým stupněm aktivity onemocnění (např. pozitivní protilátky anti-dsDNA a nízká hladina komplementu) navzdory standardní léčbě (viz bod 5.1).

Přípravek Benlysta je v kombinaci se základní imunosupresivní léčbou indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Benlysta zahajuje a dohlíží na ni kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě SLE. První subkutánní injekce je podána pod dohledem zdravotnického pracovníka v prostředí, které je dostatečně vybaveno pro zvládnutí případné hypersenzitivní reakce. Zdravotnický pracovník musí zajistit řádné proškolení v technice subkutánního podání a poučení o známkách a příznacích hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Pacient si může aplikovat injekce sám, případně mu mohou být aplikovány pečující osobou, pokud zdravotnický pracovník usoudí, že je to vhodné.

U pacientů mladších 10 let musí být přípravek Benlysta podáván zdravotnickým pracovníkem nebo vyškolenou pečující osobou.

Dávkování

SLE

Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit. Pokud po 6 měsících léčby nedojde ke zlepšení kontroly onemocnění, je třeba zvážit přerušování léčby přípravkem Benlysta.

Dospělí

Doporučená dávka je 200 mg jednou týdně, podaná subkutánně. Dávkování není závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 5.2).

Děti a dospívající (ve věku od 5 do méně než 18 let)

Doporučená dávka je podávána subkutánně podle tělesné hmotnosti (viz body 5.1 a 5.2).

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka
≥ 50 kg	200 mg jednou týdně
30 až < 50 kg	200 mg každých 10 dní
15 až < 30 kg	200 mg každé 2 týdny

Lupusová nefritida

Dospělí

Doporučené dávkování pro pacienty, kteří zahajují léčbu aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta, je 400 mg (ve dvou 200mg injekcích) jednou týdně po dobu 4 týdnů a poté 200 mg jednou týdně. Doporučené dávkování pro pacienty pokračující v léčbě aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta je 200 mg jednou týdně. Přípravek Benlysta se používá v kombinaci s kortikosteroidy a mykofenolátem nebo cyklofosfamidem jako indukční léčba, nebo s mykofenolátem nebo azathioprinem jako udržovací léčba. Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, doporučuje se podat ji co nejdříve. Poté mohou pacienti obnovit dávkování v obvyklém dni podání nebo zahájit nové schéma od data, kdy byla podána vynechaná dávka.

Změna plánovaného dne podání

Pokud pacienti chtějí změnit plánovaný den určený pro aplikaci dávky, může být podána nová dávka v nově upřednostňovaném dni v týdnu. Poté má pacient pokračovat dle nového rozvrhu od tohoto dne, a to i v případě, že interval podávání může být dočasně kratší než obvykle.

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

Pokud se pacient se SLE převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní injekce se musí podat 1 až 4 týdny po poslední intravenózní dávce (viz bod 5.2).

Lupusová nefritida

Pokud se pacient s lupusovou nefritidou převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní dávka 200 mg se doporučuje podat 1 až 2 týdny po poslední intravenózní dávce. K převedení může dojít kdykoli po dokončení prvních 2 intravenózních dávek (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší osoby

Údaje týkající se pacientů ≥ 65 let jsou omezené (viz bod 5.1). U starších pacientů se má přípravek Benlysta používat s opatrností. Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Belimumab byl hodnocen u omezeného počtu pacientů se SLE s poruchou renálních funkcí. Na základě dostupných informací není u pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin nutná

úprava dávkování. Vzhledem k nedostatku údajů je však nutné u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní studie s přípravkem Benlysta. Není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

SLE

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podaného subkutánně u dětí mladších 5 let nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Lupusová nefritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podaného subkutánně u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s těžkou aktivní lupusovou nefritidou nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Předplněné pero musí být používáno pouze k subkutánní injekci. Doporučená místa pro podání injekce jsou břicho nebo stehno. Při podávání injekcí ve stejné oblasti musí být pacienti upozorněni, aby používali pro každou injekci odlišné místo; injekce se nesmí aplikovat do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, červená nebo tvrdá. V případě podání 400mg dávky do stejného místa se doporučuje, aby místa vpichu každé ze dvou 200mg injekcí byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Komplexní informace k podání subkutánní injekce přípravku Benlysta v předplněném peru jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Přípravek Benlysta nebyl hodnocen u následujících skupin pacientů a není doporučen u:

- těžkého aktivního postižení centrálního nervového systému při lupusu
- HIV
- pacientů s anamnézou nebo právě probíhající hepatitidou B nebo C
- hypogamaglobulinemie ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) nebo deficiencie IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- pacientů s anamnézou orgánové transplantace nebo transplantace hematopoetických kmenových buněk/kostní dřeně nebo transplantace ledvin.

Společné užití s léčbou cílenou na B-lymfocyty

Současné podání rituximabu s přípravkem Benlysta u pacientů se SLE není podpořeno dostupnými daty (viz bod 5.1). Pokud je přípravek Benlysta podáván společně s další léčbou cílenou na B-lymfocyty, je třeba postupovat s opatrností.

Hypersenzitivita

Subkutánní nebo intravenózní podávání přípravku Benlysta může vést k hypersenzitivním reakcím, které mohou být závažné a fatální. V případě závažných reakcí je nutné podávání přípravku Benlysta ukončit a podat vhodnou léčbu (viz bod 4.2). Riziko hypersenzitivních reakcí je největší u prvních dvou dávek; avšak riziko musí být zváženo před každým podáním. Pacienti s anamnézou polyvalentní alergie na léčiva nebo s významnou hypersenzitivitou mohou mít zvýšené riziko. Bylo též pozorováno opakování klinicky významných reakcí po počáteční vhodné léčbě příznaků (viz body 4.2 a 4.8).

Pacienti musí být informováni o možných hypersenzitivních reakcích v den podání nebo několik dní po podání injekce a mají být informováni o možných známkách a příznacích a o možnosti jejich recidivy. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků. Pacient musí mít dostupnou příbalovou informaci. Byly pozorovány také opožděné hypersenzitivní reakce, které nebyly akutní a zahrnovaly příznaky, jako je vyrážka, nauzea, únava, myalgie, bolest hlavy a otok obličeje.

V intravenózních klinických studiích zahrnovaly závažné reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce anafylaktickou reakci, bradykardii, hypotenzi, angioedém a dyspnoi. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku přípravku Benlysta prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (bod 4.4).

Infekce

Mechanismus účinku belimumabu může zvyšovat riziko rozvoje infekcí u dospělých a dětí s lupusem, včetně oportunních infekcí, a mladší děti mohou být vystaveny zvýšenému riziku. V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt závažných infekcí stejný napříč skupinami, kde se podával přípravek Benlysta i ve skupinách s placebem; avšak ve srovnání s placebem se u pacientů užívajících přípravek Benlysta častěji vyskytovaly fatální infekce (např. pneumonie a sepse) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Benlysta je třeba zvážit očkování proti pneumokokům. Léčba přípravkem Benlysta nesmí být zahájena u pacientů s aktivními závažnými infekcemi (včetně závažných chronických infekcí). Při rozhodování, zda použít přípravek Benlysta u pacientů s anamnézou rekurentní infekce, má lékař postupovat s opatrností a pečlivě posoudit, zda očekávaný přínos léčby převáží možná rizika. Lékaři musí pacientům doporučit, aby při vzniku infekcí kontaktovali zdravotnické zařízení. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji infekce během léčby přípravkem Benlysta, musí být pečlivě sledováni a má být pečlivě zváženo přerušení imunosupresivní léčby včetně léčby přípravkem Benlysta až do zvládnutí infekce. Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.

Deprese a sebevraždnost

V kontrolovaných klinických studiích s intravenózním a subkutánním podáním byly hlášeny psychiatrické poruchy (deprese, sebevražedné myšlenky a chování včetně sebevražd) častěji u pacientů dostávajících přípravek Benlysta (viz bod 4.8). Lékaři mají před léčbou přípravkem Benlysta posoudit riziko deprese a sebevraždy a vzít při tom v úvahu pacientovu anamnézu a současný psychický stav a monitorovat pacienta i během léčby. Lékaři musí pacienta (a pečující osobu, je-li to vhodné) poučit, aby kontaktoval svého lékaře při jakémkoli novém psychickém příznaku nebo při zhoršení stávajícího. U pacientů, u nichž se takové příznaky objeví, je nutno zvážit ukončení léčby.

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Benlysta byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích SJS a TEN a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt

kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, musí být léčba přípravkem Benlysta okamžitě ukončena a je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při používání přípravku Benlysta rozvinul SJS nebo TEN, léčba přípravkem Benlysta nesmí být u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři musí zvláště pozorně sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy a příznaky). Pacienta je třeba monitorovat z hlediska možného výskytu těchto nových příznaků nebo jejich zhoršení a pokud se vyskytnou, musí být pacient odeslán k neurologovi, aby použil správné diagnostické metody pro PML dle klinické indikace. Je-li podezření na PML, je nutno přerušit podávání imunosupresivní léčby, včetně přípravku Benlysta, dokud není PML vyloučena. Pokud se PML potvrdí, musí být imunosupresivní léčba, včetně přípravku Benlysta, přerušena.

Imunizace

Třicet dnů před podáním přípravku Benlysta ani společně s léčbou přípravkem Benlysta se nemají podávat živé očkovací látky, protože klinická bezpečnost tohoto podávání nebyla zatím stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce z osob, které byly očkovány živou očkovací látkou, na pacienty dostávající přípravek Benlysta.

Vzhledem k mechanismu účinku může belimumab ovlivňovat odpověď na imunizaci. Nicméně, v malé studii hodnotící reakce na 23valentní pneumokokovou vakcínu byly celkové imunitní odpovědi na různé sérotypy podobné u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta, ve srovnání s těmi, kterým byla podávána standardní imunosupresivní terapie v době očkování. Nejsou k dispozici dostatečné údaje, ze kterých by bylo možné vyvodit závěry týkající se odpovědi na jiné očkovací látky.

Omezené údaje naznačují, že přípravek Benlysta významně neovlivňuje schopnost udržet protektivní imunitní odpověď na imunizaci, která byla provedena před podáváním přípravku Benlysta. V jedné podstudii bylo u malé skupiny pacientů, kteří byli již dříve očkováni proti tetanu, pneumokoku nebo chřipce, prokázáno, že si udrželi protektivní titry protilátek i po léčbě přípravkem Benlysta.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Imunomodulační léčivé přípravky, včetně přípravku Benlysta, mohou zvyšovat riziko maligního onemocnění. Pokud je zvažována léčba přípravkem Benlysta u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo pokud se zvažuje pokračování v léčbě pacientů, u kterých se rozvinulo maligní onemocnění, je třeba postupovat s opatrností. Pacienti s maligním onemocněním v průběhu posledních 5 let nebyli ve studiích hodnoceni, s výjimkou bazocelulárního nebo dlaždicobuněčného karcinomu kůže nebo karcinomu cervixu, který byl zcela odstraněn nebo adekvátně léčen.

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2), který může způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Tvorba některých enzymů CYP450 je potlačována zvýšenou hladinou určitých cytokinů během chronického zánětu. Není známo, zda by belimumab mohl být nepřímým modulátorem takovýchto cytokinů. Není možné vyloučit riziko nepřímé redukce aktivity CYP

belimumabem. Při zahájení nebo přerušení léčby belimumabem je třeba zvážit terapeutické sledování u pacientů léčených substráty CYP s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka individuálně upravena (např. warfarin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Benlysta a po dobu nejméně 4 měsíců od ukončení léčby užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se užití přípravku Benlysta u těhotných žen. Kromě očekávaného farmakologického účinku, tj. snížení počtu B-lymfocytů, neukazovaly studie na zvířatech u opic na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Benlysta se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Benlysta vylučuje do mateřského mléka, nebo zda se po požití systémově vstřebává. Belimumab byl však detekován v mléku samic opic, kterým byl podáván v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny.

Vzhledem k tomu, že se mateřské protilátky (IgG) vylučují do mateřského mléka, doporučuje se, aby se při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Benlysta, vzal v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se účinků belimumabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Účinky na samčí ani samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologie belimumabu se žádné závažné účinky na tyto činnosti neočekávají. Při posuzování schopnosti pacienta provádět úkony, které vyžadují rozhodování, motorické nebo kognitivní schopnosti, je doporučeno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Benlysta.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost belimumabu u pacientů se SLE byla hodnocena ve třech předregistračních placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním a jedné následné regionální placebem kontrolované intravenózní studii, jedné placebem kontrolované studii se subkutánním podáním a dvou postmarketingových placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním; bezpečnost přípravku u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla hodnocena v jedné placebem kontrolované studii intravenózního podání.

Údaje popsané v tabulce níže odrážejí expozici u 674 pacientů se SLE ze tří předregistračních klinických studií a u 470 pacientů z následné placebem kontrolované studie, jimž byl přípravek Benlysta podáván intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní po dobu až 52 týdnů), a 556 pacientů se SLE vystavených expozici subkutánnímu podání přípravku Benlysta (200 mg jednou týdně po dobu až 52 týdnů). Níže uvedené bezpečnostní údaje zahrnují u některých pacientů

se SLE i údaje po 52. týdnu. Tyto údaje odrážejí dodatečnou expozici 224 pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří přípravek Benlysta dostávali intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu až 104 týdnů). Jsou zahrnuty i údaje z post-marketingových hlášení.

Většina pacientů dostávala rovněž současně jeden nebo více z následujících léků k léčbě SLE: kortikosteroidy, imunomodulační léčivé přípravky, antimalarika, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky.

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 84 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 87 % pacientů léčených placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (≥ 5 % pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem ≥ 1 % vyšším než u placeba) byla nazofaryngitida. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 7 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 8 % u pacientů léčených placebem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 % pacientů s aktivní lupusovou nefritidou léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou) byly infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a herpes zoster. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 12,9 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 12,9 % u pacientů léčených placebem.

Závažné kožní reakce: v souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle jejich četnosti. Kategorie četností jsou následující:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle jejich klesající závažnosti. Uvedené frekvence jsou nejvyšší pozorované pro jakoukoli z lékových forem.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace ¹	Velmi časté	Bakteriální infekce, např. bronchitida, infekce močových cest
	Časté	Virová gastroenteritida, faryngitida, nazofaryngitida, virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce ²
	Méně časté	Anafylaktická reakce
	Vzácné	Reakce opožděného typu, neakutní hypersenzitivní reakce
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese
	Méně časté	Sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Reakce v místě vpichu ³ , kopřivka, vyrážka
	Méně časté	Angioedém

	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí ² , pyrexie

¹ Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.

² „Hypersenzitivní reakce“ pokrývají skupinu pojmů včetně anafylaxe a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně hypotenze, angioedému, kopřivky nebo jiné vyrážky, svědění a dyspnoe. „Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí“ pokrývají skupinu pojmů a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně bradykardie, myalgie, bolesti hlavy, vyrážky, kopřivky, pyrexie, hypotenze, hypertenze, závratí a arthralgie. Vzhledem k překrývání subjektivních a objektivních příznaků není možné ve všech případech přesně rozlišit hypersenzitivní reakce a systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.

³ Týká se pouze subkutánního podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedená data jsou shromážděna ze tří před-registračních klinických studií s intravenózním podáním (pouze intravenózní dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti) a klinických studií se subkutánním podáním. „Infekce“ a „Psychiatrické poruchy“ zahrnují také údaje z postmarketingové studie.

Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivita: Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivní reakce byly obecně pozorovány v den podání, ale akutní hypersenzitivní reakce se mohou objevit i několik dní po podání. Pacienti s anamnézou více lékových alergií nebo významných hypersenzitivních reakcí mohou být ve zvýšeném riziku.

Incidence reakcí souvisejících s infuzí a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po podání infuze, byla 12 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 10 % ve skupině dostávající placebo, přičemž u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 0,3 % pacientů s placebem bylo nutné trvalé přerušení léčby.

Incidence systémových reakcí souvisejících s podáním injekce a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po subkutánním podání, byla 7 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 9 % ve skupině dostávající placebo. Klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s přípravkem Benlysta podaným subkutánně a vyžadující trvalé přerušení léčby byly hlášeny u 0,2 % pacientů používajících přípravek Benlysta a u žádného pacienta, jemuž bylo podáno placebo.

Infekce: Celková incidence infekcí v předregistračních studiích SLE s intravenózním a subkutánním podáním byla 63 % v obou skupinách, jak s přípravkem Benlysta tak s placebem. Infekce, které se objevovaly u nejméně 3 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a s nejméně o 1 % vyšší četností než u pacientů dostávajících placebo, byly virová infekce horních cest dýchacích, bronchitida a bakteriální infekce močových cest. Závažné infekce se objevovaly u 5 % pacientů v obou skupinách léčených přípravkem Benlysta nebo placebem; závažné oportunní infekce představovaly 0,4 %, respektive 0 %. Infekce, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 0,7 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 1,5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Některé infekce byly závažné nebo fatální.

Informace o infekcích pozorovaných u pediatrických pacientů se SLE naleznete níže v části Pediatrická populace.

Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou byla pacientům podávána standardní základní léčba (viz bod 5.1), přičemž celková incidence infekcí u pacientů, jimž byl podáván přípravek Benlysta, byla 82 % oproti 76 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Závažné infekce se objevily u 13,8 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 17,0 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Fatální infekce se objevily u 0,9 % (2/224) pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 0,9 % (2/224) pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V randomizované, dvojité zaslepené, 52týdenní, postmarketingové bezpečnostní studii SLE (BEL115467), která hodnotila mortalitu a specifické nežádoucí účinky u dospělých, se závažné infekce vyskytly u 3,7 % pacientů užívajících přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) oproti 4,1 % pacientů užívajících placebo. Fatální infekce (např. pneumonie a seps) se však vyskytly u 0,45 % (9/2002) pacientů léčených přípravkem Benlysta proti 0,15 % (3/2001) pacientů užívajících placebo, zatímco výskyt mortality ze všech příčin byl 0,50 % (10/2002) proti 0,40 % (8/2001). Většina fatálních infekcí byla pozorována během prvních 20 týdnů léčby přípravkem Benlysta.

Psychiatrické poruchy: V předregistračních klinických studiích SLE s intravenózním podáním byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,2 % (8/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,4 % (3/675) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,6 % (4/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,3 % (2/675) pacientů dostávajících placebo. U pacientů léčených přípravkem Benlysta se vyskytly 2 sebevraždy (včetně jedné u pacienta dostávajícího přípravek Benlysta 1 mg/kg tělesné hmotnosti).

V postmarketingové studii SLE byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,0 % (20/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 0,3 % (6/2 001) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,3 % (7/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u < 0,1 % (1/2 001) pacientů dostávajících placebo. Celková incidence závažných sebevražedných myšlenek nebo chování nebo sebepoškozování bez sebevražedného úmyslu byla 0,7 % (15/2 002) u pacientů dostávajících přípravek Benlysta a 0,2 % (5/2 001) ve skupině s placebem. V žádné skupině nebyla hlášena sebevražda.

Výše uvedené intravenózní studie SLE nevyklučovaly pacienty s anamnézou psychiatrických poruch.

V klinické studii SLE se subkutánním podáním, která vyloučila pacienty s anamnézou psychiatrických poruch, byly závažné psychiatrické poruchy hlášeny u 0,2 % (1/556) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a nebyly hlášeny u žádného pacienta dostávajícího placebo. V žádné ze skupin nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s depresí nebo sebevraždou.

Leukopenie: Incidence leukopenie, hlášené jako nežádoucí účinek u pacientů se SLE, byla 3 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 2 % ve skupině, které bylo podáváno placebo.

Reakce v místě vpichu: V subkutánní studii SLE byla frekvence reakcí v místě vpichu 6,1 % (34/556) u pacientů používajících přípravek Benlysta a 2,5 % (7/280) u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Tyto reakce v místě vpichu (nejčastěji bolest, erytém, hematom, pruritus a indurace) byly mírné až středně závažné. Většina nevyžadovala přerušení léčby.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na jedné studii se subkutánním podáním a jedné studii s intravenózním podáním.

V 52týdenní otevřené studii, ve které 25 pediatrických pacientů (ve věku 10 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta subkutánně ve srovnatelné expozici jako dospělí (200 mg ve stanoveném dávkovacím intervalu založeném na tělesné hmotnosti, na pozadí souběžné léčby), byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Benlysta subkutánně v souladu se známým bezpečnostním profilem belimumabu.

V 52týdenní placebem kontrolované studii, ve které 53 pacientů (ve věku 6 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní na pozadí souběžné léčby), nebyly u pediatrické populace ve věku 12 let a více pozorovány žádné nové bezpečnostní signály (n = 43). Údaje o bezpečnosti u dětí mladších 12 let (n = 10) jsou omezené.

Infekce

Skupina ve věku 5 až 11 let: infekce byly hlášeny u 8/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/3 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 1/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 2/3 pacientů dostávajících placebo (viz bod 4.4).

Skupina ve věku 12 až 17 let: infekce byly hlášeny u 22/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 25/37 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 3/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/37 pacientů dostávajících placebo. V otevřené prodloužené fázi se vyskytla jedna fatální infekce u pacienta léčeného intravenózně přípravkem Benlysta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Benlysta jsou omezené klinické zkušenosti. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním byly shodné s nežádoucími účinky očekávanými u belimumabu.

U člověka po podání dvou dávek až 20 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infuzí v odstupu 21 dnů nedošlo ke zvýšení incidence nebo závažnosti nežádoucích účinků ve srovnání s dávkami 1, 4 nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

V případě neúmyslného předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat a pokud je to nutné, podat podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanismus účinku

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ , specifická pro solubilní aktivační protein lidských B-lymfocytů (BLyS, rovněž nazývaný BAFF a TNFSF13B). Belimumab blokuje vazbu solubilního BLyS, faktoru přežití B-lymfocytů, na jeho receptory na B-lymfocytech. Belimumab se neváže na B-lymfocyty přímo, ale prostřednictvím vazby BLyS inhibuje přežití B-lymfocytů, včetně autoreaktivních B-lymfocytů a snižuje diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky produkující imunoglobuliny.

Hladiny BLyS jsou zvýšené u pacientů se SLE a dalšími autoimunitními onemocněními. Existuje souvislost mezi plazmatickými hladinami BLyS a aktivitou SLE. Relativní podíl hladin BLyS na patofyziologii SLE není zatím úplně objasněný.

Farmakodynamické účinky

Střední hladiny IgG v 52. týdnu byly sníženy o 11 % u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta ve srovnání se zvýšením o 0,7 % u pacientů dostávajících placebo.

U pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby byly střední hladiny protilátek anti-dsDNA v 52. týdnu sníženy o 56 % u pacientů používajících přípravek Benlysta ve srovnání s 41 % u pacientů s placebem. U 18 % pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby léčených přípravkem Benlysta došlo do 52. týdne ke konverzi na anti-dsDNA negativní, ve srovnání s 15 % pacientů dostávajících placebo.

U pacientů se SLE s nízkými hladinami komplementu byla normalizace C3 a C4 do 52. týdne pozorována u 42 % a 53 % pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 21 % a 20 % pacientů dostávajících placebo.

Přípravek Benlysta v 52. týdnu významně snížil cirkulující celkové, přechodné, naivní a SLE B buňky, stejně tak i plazmatické buňky. Snížení u naivních a přechodných B lymfocytů stejně jako u podskupiny SLE B buněk bylo pozorováno již dříve, v 8. týdnu. U paměťových buněk došlo zpočátku ke zvýšení a do 52. týdne k pomalému poklesu k výchozím hodnotám.

Odpověď B lymfocytů a IgG na dlouhodobou léčbu intravenózně podávaným přípravkem Benlysta byla hodnocena v nekontrolované prodloužené SLE studii. Po léčbě trvající 7 a půl roku (včetně 72týdenní úvodní studie) byl pozorován významný a trvalý pokles různých subpopulací B-lymfocytů, vedoucí k 87% snížení mediánu naivních B buněk, 67% snížení mediánu paměťových B buněk, 99% snížení mediánu aktivovaných B buněk a k 92% snížení mediánu plazmatických buněk po více než 7leté léčbě. Po přibližně 7 letech bylo pozorováno 28% snížení mediánu hladin IgG, u 1,6 % subjektů s poklesem hladin IgG pod 400 mg/dl. Hlášený výskyt nežádoucích účinků byl v průběhu studie celkově stabilní nebo klesal.

U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří podstoupili léčbu přípravkem Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) nebo placebem, došlo ke zvýšení hladiny IgG v séru, což bylo spojeno se sníženou proteinurií. V porovnání s placebem byl ve skupině léčené přípravkem Benlysta zaznamenán menší nárůst hladiny IgG v séru, což se s ohledem na známý mechanismus působení belimumabu očekávalo. Ve 104. týdnu byl střední procentuální nárůst hladiny IgG oproti výchozímu stavu 17 % u přípravku Benlysta a 37 % u placeba. Pozorovaný pokles hladiny autoprotilátek, nárůst komplementu a pokles celkového počtu cirkulujících B-lymfocytů a subpopulací B-lymfocytů byl konzistentní se studiemi SLE.

V jedné intravenózní studii u pediatrických pacientů se SLE (6 až 17 let) a v jedné subkutánní studii u pediatrických pacientů se SLE (ve věku 10 až 17 let) byla farmakodynamická odpověď konzistentní s údaji u dospělých.

Imunogenita

Ve studii se subkutánním podáním, ve které byly testovány vzorky séra více než 550 dospělých pacientů se SLE, nebyly během subkutánní léčby belimumabem 200 mg nebo po ní detekovány žádné protilátky proti belimumabu. Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou, v níž byl 224 dospělým pacientům intravenózně podáván přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti, nebyla zaznamenána přítomnost žádných protilátek proti belimumabu.

V jedné intravenózní studii u 6 až 17letých pediatrických pacientů (n = 53) se SLE a v jedné subkutánní studii u 10 až 17letých pediatrických pacientů (n = 25) se SLE se u žádného z pacientů nevyvinuly protilátky proti belimumabu.

Klinická účinnost a bezpečnost

SLE

Subkutánní injekce

Účinnost přípravku Benlysta podávaného subkutánně byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studii fáze III (HGS1006-C1115; BEL112341) u 836 pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology. Vhodní pacienti měli aktivní SLE onemocnění, definované jako SELENA-SLEDAI skóre ≥ 8 a pozitivní výsledky testu na antinukleární protilátky (ANA nebo anti-dsDNA) při screeningovém vyšetření (titr ANA $\geq 1:80$ a/nebo pozitivní anti dsDNA [≥ 30 jednotek/ml]). Pacienti byli ve stabilním režimu léčby SLE (standardní péče), který sestával z kortikosteroidů, antimalarik, NSAID nebo dalších imunosupresiv (samotných nebo v kombinaci). Pacienti, kteří měli závažné aktivní postižení centrálního nervového systému při lupusu nebo závažnou formu aktivní lupusové nefritidy, byli ze studie vyloučeni.

Tato studie byla prováděna v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Střední věk pacientů byl 37 let (rozmezí: 18 až 77 let) a většina (94 %) byly ženy. Základní léčivé přípravky zahrnovaly kortikosteroidy (86 %; $> 7,5$ mg/den ekvivalentu prednisonu 60 %), imunosupresiva (46 %) a antimalarika (69 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání 200 mg belimumabu nebo placeba subkutánně jednou týdně po dobu 52 týdnů.

Na počátku léčby mělo 62,2 % pacientů vysokou aktivitu onemocnění (SELENA-SLEDAI skóre ≥ 10), 88 % pacientů mělo postižení kůže a sliznic, 78 % pacientů muskuloskeletální postižení, 8 % hematologické, 12 % renální a 8 % vaskulární postižení.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl kompozitní cílový parametr (SLE Responder Index), který definoval odpověď jako splnění všech následujících kritérií v 52. týdnu ve srovnání s počátkem léčby:

- ≥ 4 bodové snížení SELENA-SLEDAI skóre a
- žádné nové postižení orgánového systému podle skóre BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) nebo 2 nová orgánová postižení podle skóre BILAG B a
- bez zhoršení (zvýšení $< 0,30$ bodu) podle PGA skóre (Physician's Global Assessment).

SLE Responder Index hodnotí zlepšení týkající se aktivity onemocnění SLE bez zhoršení v jakémkoli orgánovém systému nebo celkového zdravotního stavu pacienta.

Tabulka 1: Výskyt odpovědí v 52. týdnu

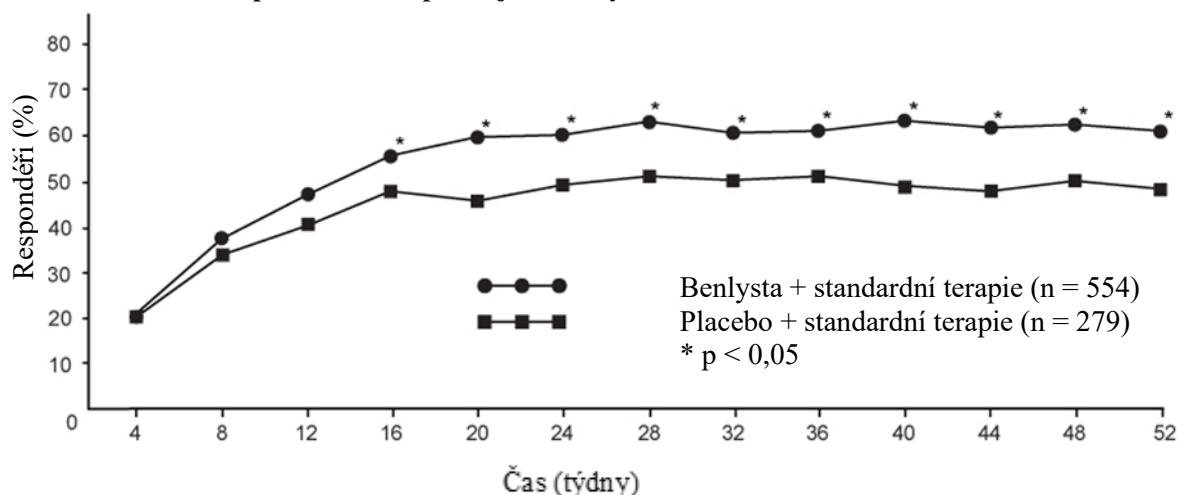
Odpověď ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg týdně (n = 554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Pozorovaný rozdíl oproti placebu		12,98 %
Odds ratio (95% CI) oproti placebu		1,68 (1,25, 2,25)
Jednotlivé komponenty SLE responder indexu		
Procento pacientů se snížením v SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení pro kteroukoli ze složek (1 pro placebo; 2 pro přípravek Benlysta).

² Všem pacientům byla poskytnuta standardní terapie.

Rozdíly mezi léčenými skupinami byly patrné od 16. týdne a trvaly až do 52. týdne (Obrázek 1).

Obrázek 1: Podíl respondérů SRI podle jednotlivých návštěv



Vzplanutí u SLE bylo definováno pomocí modifikovaného indexu vzplanutí SLE (SELENA-SLEDAI SLE Flare Index). Riziko prvního vzplanutí bylo během 52 týdnů pozorování sníženo o 22 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo (poměr rizik = 0,78, $p = 0,0061$). Medián doby do prvního vzplanutí byl v souhrnné skupině dostávající belimumab prodloužen ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (190 dní vs. 141 den). Závažná vzplanutí onemocnění byla během 52 týdnů hodnocení pozorována u 10,6 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání s 18,2 % pacientů ve skupině s placebem (pozorovaný léčebný rozdíl = -7,6 %). Během 52 týdnů pozorování ve skupině léčené přípravkem Benlysta došlo ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo, ke snížení rizika vzniku závažných vzplanutí o 49 % (poměr rizika = 0,51, $p = 0,0004$). Medián doby do prvního závažného vzplanutí u pacientů se závažným vzplanutím byl opožděn ve skupině pacientů dostávajících přípravek Benlysta v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (171 den vs. 118 dní).

Procento pacientů, kteří dostávali zpočátku více než 7,5 mg prednisonu denně (nebo ekvivalent), jejichž průměrná dávka kortikosteroidů byla snížena alespoň o 25 % oproti výchozím hodnotám na dávku ekvivalentní prednisonu $\leq 7,5$ mg/den ve 40. až 52. týdnů, bylo 18,2 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 11,9 % ve skupině léčené placebem ($p = 0,0732$).

Přípravek Benlysta vykazoval ve srovnání s placebem zlepšení týkající se únavy hodnocené podle škály FACIT-Fatigue. Průměrná korigovaná změna skóre v 52. týdnů od výchozích hodnot byla významně vyšší ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s placebem (4,4 oproti 2,7; $p = 0,0130$).

Analýzy podskupin primárního koncového parametru prokázaly, že větší prospěch z léčby byl pozorovaný u pacientů s počáteční vyšší aktivitou onemocnění, včetně pacientů se skóre SELENA-SLEDAI ≥ 10 nebo pacientů dostávajících kortikosteroidy ke kontrole jejich onemocnění nebo u pacientů s nízkými hladinami komplementu.

V dalších, dříve identifikovaných sérologicky aktivních skupinách, prokázali pacienti s nízkým komplementem a pozitivní anti-dsDNA ve výchozí hodnotě také větší relativní odpověď, viz Tabulka 2 zobrazující výsledky tohoto příkladu skupiny s vyšší aktivitou onemocnění.

Tabulka 2: Pacienti s nízkou hladinou komplementu a pozitivními protilátkami anti-dsDNA v úvodu léčby

Podskupina	Anti-dsDNA pozitivita A nízká hladina komplementu	
	Placebo	Benlysta 200 mg týdně
Odpověď SRI v 52. týdnu ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		17,41
Závažná vzplanutí během 52 týdnů:	(n = 108)	(n = 248)
Pacienti se závažným vzplanutím (%)	31,5	14,1
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		17,4
Doba do závažného vzplanutí onemocnění [poměr rizik (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Snížení dávky prednisonu o ≥ 25 % od výchozích hodnot na $\leq 7,5$ mg/den v období mezi 24. a 52. týdnem ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		9,3
Zlepšení ve skóre FACIT-fatigue v 52. týdnu od výchozích hodnot (průměr)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (medián rozdíl)		2,1

¹ Analýza míry odpovědi na SRI v 52. týdnu vyloučila jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení (2 pro přípravek Benlysta).

² Mezi pacienty s výchozí dávkou prednisonu > 7,5 mg/den.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta v kombinaci s jedním cyklem rituximabu byla hodnocena ve 104týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BLISS-BELIEVE) zahrnující 292 pacientů. Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů ve stavu kontroly onemocnění definovaným jako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu ≤ 5 mg/den v 52. týdnu. Toho bylo dosaženo u 19,4 % (n = 28/144) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem a u 16,7 % (n = 12/72) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyšší frekvence nežádoucích účinků (91,7 % vs. 87,5 %), závažných nežádoucích účinků (22,2 % vs. 13,9 %) a závažných infekcí (9,0 % vs. 2,8 %) byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem.

Lupusová nefritida

Subkutánní injekce

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta 200 mg podávaného subkutánně pacientům s aktivní lupusovou nefritidou vychází z údajů o přípravku Benlysta podávaném intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti a z farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Z výše popsaných studií SLE se subkutánním podáním byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu; 12 % pacientů mělo nicméně na počátku léčby renální postižení (na základě hodnocení SELENA SLEDAI). U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla provedena následující studie.

Intravenózní infuze

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní byla hodnocena ve 104týdenní randomizované (1:1), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BEL114054) na 448 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou. Pacienti měli při screeningu klinickou diagnózu SLE stanovenou podle klasifikačních kritérií ACR, biopsicky potvrzenou lupusovou nefritidu třídy III, IV a/nebo V s aktivním onemocněním ledvin, která vyžadovala standardní léčbu. Standardní léčba sestávala z kortikosteroidů, 0–3 intravenózních podání methylprednisolonu (500–1 000 mg na dávku), po nichž následoval perorálně podávaný prednison 0,5–1 mg/kg/den při celkové denní dávce ≤ 60 mg/den, jež byla do 24. týdne postupně snížena na ≤ 10 mg/den, spolu s:

- mofetil-mykofenolátem 1–3 g/den perorálně nebo natrium-mykofenolátem 720–2 160 mg/den perorálně jako indukční a udržovací léčba, nebo
- cyklofosamidem 500 mg intravenózně každé 2 týdny v 6 infuzích jako indukční léčba následovaná udržovací léčbou s azathioprinem podávaným perorálně s cílovou dávkou 2 mg/kg/den.

Tato studie byla provedena v Asii, Severní Americe, Jižní Americe a v Evropě. Střední věk pacientů byl 31 let (rozmezí: 18 až 77 let); většina (88 %) byly ženy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo dosažení primární účinné renální odpovědi (Primary Efficacy Renal Response – PERR) ve 104. týdnu, která byla definována jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: poměr proteinu/kreatininu v moči (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím.

K hlavním sekundárním cílovým parametrům patřily:

- Dosažení úplné renální odpovědi (Complete Renal Response – CRR) definované jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím.
- Dosažení PERR v 52.týdnu
- Doba do renální příhody či souvisejícího úmrtí (renální příhoda je definována jako první příhoda ledvinového onemocnění v konečném stadiu, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zhoršení renálního postižení (definované jako zvýšená proteinurie a/nebo zhoršení funkce ledvin), nebo podání protokolem nepovolené léčby související s ledvinovým onemocněním).

Pro cílové parametry PERR a CRR byli pacienti považováni za respondéry za předpokladu, že jim byla od 24. týdne léčba steroidy snížena na ≤ 10 mg/den. Pro účel těchto cílových parametrů byli pacienti, kteří léčbu ukončili předčasně, byla jim podána nepovolená medikace nebo ze studie předčasně vystoupili, považováni za non-respondéry.

Podíl pacientů, kteří dosáhli PERR ve 104. týdnu, byl signifikantně vyšší u pacientů léčených přípravkem Benlysta oproti placebo. Hlavní sekundární cílové parametry rovněž vykazaly u pacientů léčených přípravkem Benlysta podstatné zlepšení oproti placebo (Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky hodnocení účinnosti u dospělých pacientů s lupusovou nefritidou

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdíl oproti placebu	Odds ratio (OR) / poměr rizik (HR) oproti placebu (95% CI)	p- hodnota
Respondéři dosahující PERR v 104. týdnu¹	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Složky PERR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující CRR v 104. týdnu¹	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Složky CRR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující PERR v 52. týdnu¹	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí¹ Procento pacientů s příhodou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Doba do příhody (poměr rizik (95% CI))			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ Primární analýzou účinnosti bylo dosažení PERR ve 104. týdnu; do předem určené hierarchie testování bylo zahrnuto dosažení CRR ve 104. týdnu, PERR v 52. týdnu a doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí.

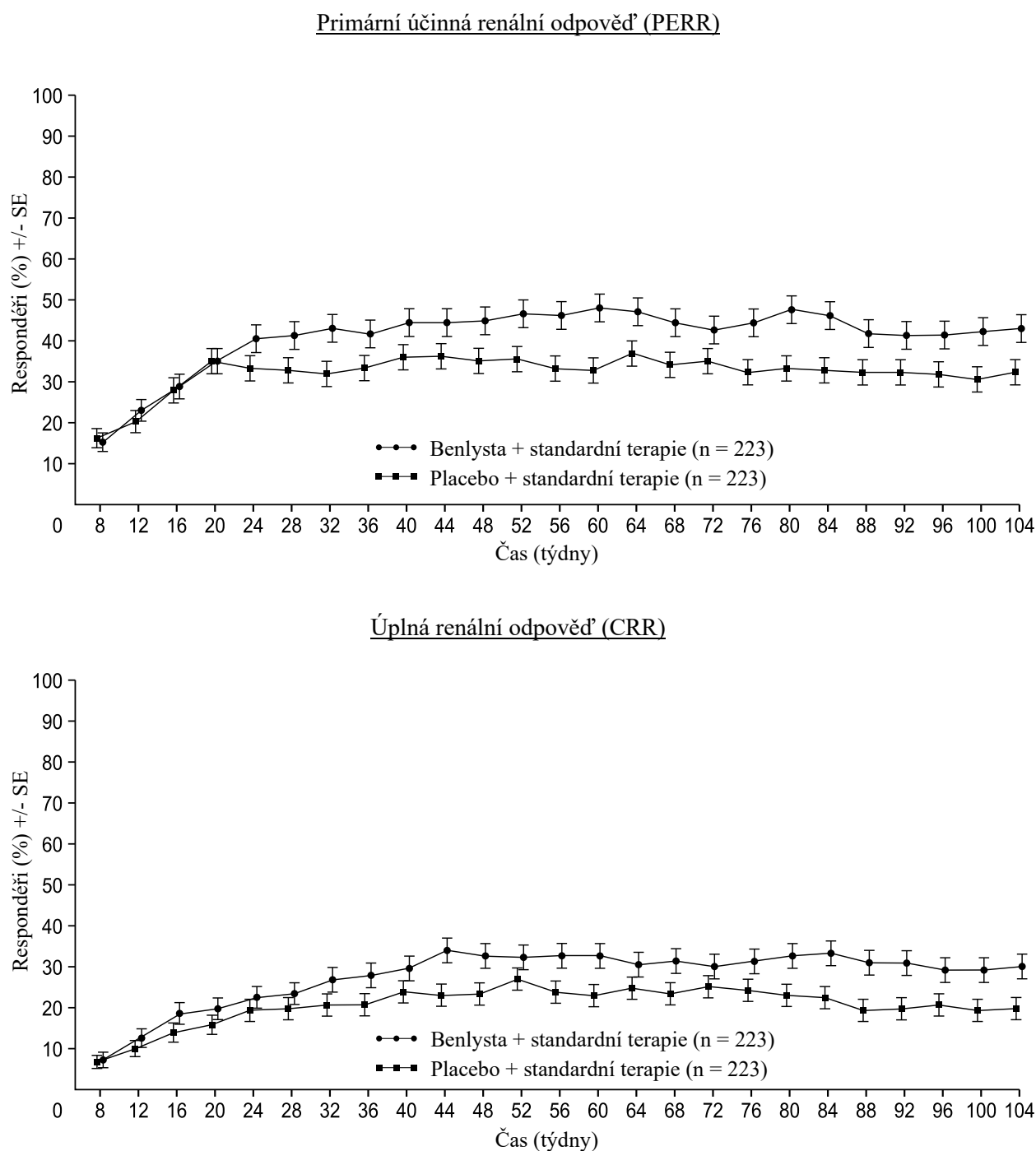
² Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

³ Selhání léčby: Pacienti, kteří užívali protokolem nepovolené léky.

Počínaje 24. týdnem dosáhlo PERR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento rozdíl v léčbě přetrvával až do 104. týdne. Počínaje 12. týdnem dosáhlo CRR

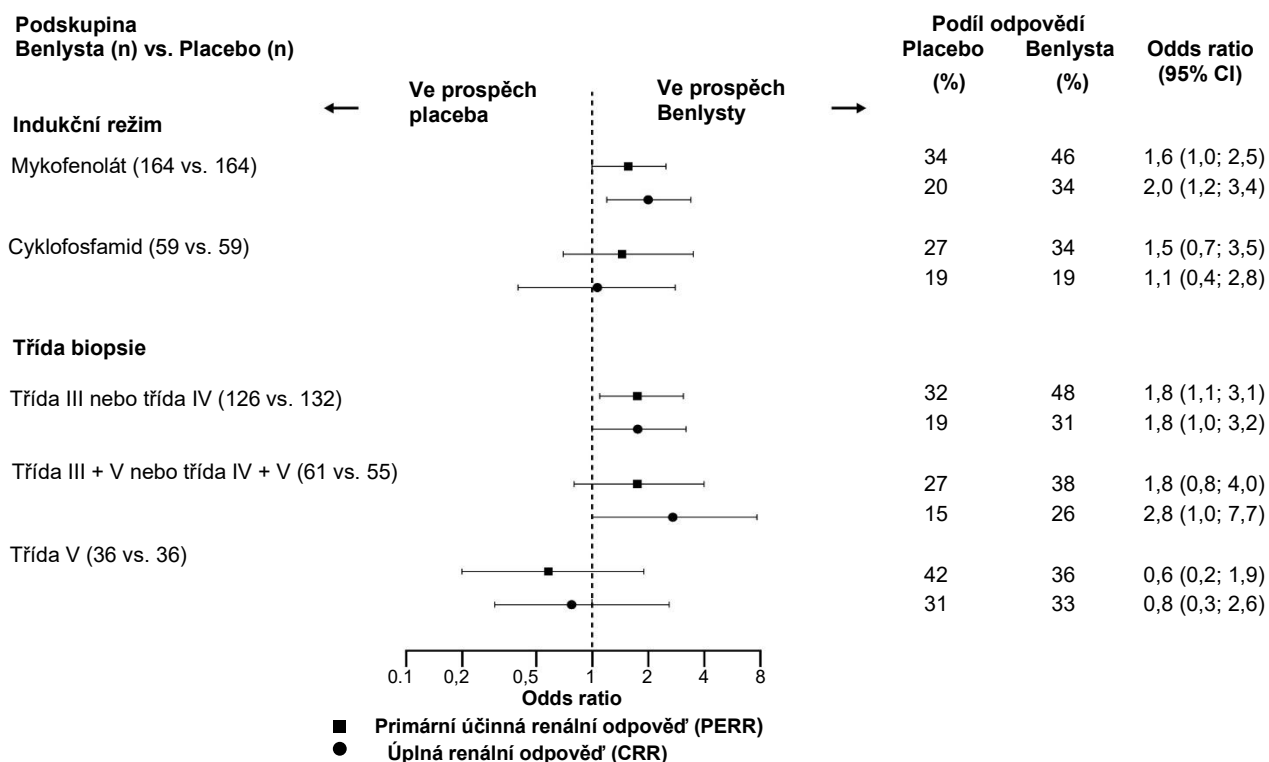
ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrval až do 104. týdne (Obrázek 2).

Obrázek 2. Výskyt odpovědi u dospělých s lupusovou nefritidou podle jednotlivých návštěv



V deskriptivní analýze podskupin byly zkoumány klíčové cílové parametry účinnosti (PERR a CRR) podle indukčního režimu (mykofenolát nebo cyklofosfamid) a třídy biopsie (třída III nebo IV, třída III + V nebo třída IV + V, nebo třída V) (Obrázek 3).

Obrázek 3. Poměr šancí (Odds ratio) PERR a CRR ve 104. týdnu v jednotlivých podskupinách



Věk a rasa

Věk

Ve studiích kontrolovaných placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti u pacientů se SLE ve věku ≥ 65 let, kteří dostávali přípravek Benlysta intravenózně nebo subkutánně ve srovnání s celkovou populací; avšak počet pacientů ve věku ≥ 65 let (účinnost byla hodnocena u 62 pacientů a bezpečnosti u 219) není postačující ke stanovení, zda reagují odlišně než mladší pacienti.

Pacienti černé rasy

Do placebem kontrolovaných studií s přípravkem Benlysta podávaným subkutánně bylo zařazeno příliš málo pacientů černé rasy, aby bylo možné učinit smysluplný závěr týkající se účinků rasy na klinické výsledky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně byly sledovány u pacientů černé rasy. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku Benlysta 120 mg a 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Pediatrická populace

SLE

Subkutánní injekce

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podávaného subkutánně pediatrickým pacientům ve věku 5 až < 18 let s aktivním SLE je podpořena populačním farmakokinetickým modelem a simulací integrujícími údaje z otevřené farmakokinetické studie u 25 pediatrických pacientů s aktivním SLE, kterým byl přípravek Benlysta podáván subkutánně (200908) a studie pediatrických pacientů s aktivním SLE, kterým byl přípravek Benlysta podáván intravenózně (PLUTO), jak je popsáno níže (viz bod 5.2).

Intravenózní infuze

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní studii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientů s klinickou diagnózou SLE podle

klasifikačních kritérií ACR. Pacienti měli aktivní onemocnění SLE, definované jako skóre SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitivní autoprotilátky při screeningu, jak bylo popsáno ve studiích u dospělých. Pacienti byli na stabilním léčebném režimu SLE (standardní péče) a měli podobná kritéria pro zařazení jako studie u dospělých. Pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu, těžký aktivní lupus CNS, primární imunodeficienci, nedostatek IgA, akutní nebo chronické infekce vyžadující léčbu, byli ze studie vyloučeni. Studie byla provedena v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Medián věku pacientů byl 15 let (rozmezí 6 až 17 let). Ve skupině ve věku 5 až 11 let ($n = 13$) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 13, a ve skupině ve věku 12 až 17 let ($n = 79$) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 20. Většinu (94,6 %) pacientů tvořily dívky. Studie nebyla určena pro žádné statistické srovnání a všechna data jsou popisná.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl SLE Responder Index (SRI) v 52. týdnu, jak je popsáno v intravenózních studiích u dospělých. U pacientů dostávajících přípravek Benlysta byl vyšší podíl pediatrických pacientů, kteří dosáhli odpovědi SRI ve srovnání s placebem. Odpovědi na jednotlivé komponenty cílového parametru byly konzistentní s odpovědí SRI (tabulka 4).

Tabulka 4. Četnost pediatrické odpovědi v 52. týdnu

Odpověď¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Index SLE respondéru (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenty indexu SLE respondéru		
Procento pacientů se snížením SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,62 (0,69; 3,78)
Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,96 (0,77; 4,97)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, u kterého chybělo základní hodnocení kterékoli z komponent (1 pro placebo).

U pacientů, u kterých došlo k závažnému vzplanutí, byl medián dne studie prvního závažného vzplanutí 150. den ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 113. den ve skupině s placebem. Závažné vzplanutí bylo pozorováno u 17,0 % ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s 35,0 % ve skupině s placebem během 52 týdnů sledování (pozorovaný rozdíl v léčbě = 18,0 %; poměr rizik = 0,36, 95% CI: 0,15; 0,86). To bylo v souladu se zjištěními z intravenózních klinických studií u dospělých.

Na základě kritérií hodnocení odpovědi pro juvenilní SLE organizace Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) bylo prokázáno zlepšení u vyššího podílu pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Benlysta, ve srovnání s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5. Míra odezvy PRINTO/ACR v týdnu 52

	Podíl pacientů se zlepšením alespoň o 50 % u kterékoli ze 2 z 5 komponent ¹ a ne více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %		Podíl pacientů se zlepšením alespoň o 30 % ve 3 z 5 komponent ¹ a ne s více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpověď, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdíl oproti placebu		25,38		25,33
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pět složek PRINTO/ACR představovalo procentuální změnu v 52. týdnu v Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI skóre, 24hodinové proteinurii a Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) skóre fyzické funkční domény.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Subkutánní farmakokinetické parametry shrnuté níže jsou založeny na odhadech populačních parametrů od 661 subjektů, sestávajících z 554 pacientů se SLE a 107 zdravých jedinců, kteří dostávali přípravek Benlysta subkutánně.

Absorpce

Benlysta v předplněném peru se podává subkutánní injekcí.

Po subkutánním podání byla biologická dostupnost belimumabu přibližně 74 %. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo přibližně po 11 týdnech podkožního podávání. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) belimumabu v rovnovážném stavu byla 108 µg/ml.

Distribuce

Belimumab byl distribuován do tkání s distribučním objemem v rovnovážném stavu (V_{ss}) přibližně 5 litrů.

Biotransformace

Belimumab je protein, jehož očekávanou metabolickou drahou je degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny široce distribuovanými proteolytickými enzymy. Klasické studie biologické transformace nebyly provedeny.

Eliminace

Po subkutánním podání byl terminální poločas belimumabu 18,3 dne. Systémová clearance byla 204 ml/den.

Studie lupusové nefritidy

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 224 dospělých pacientů s lupusovou nefritidou, kteří dostávali intravenózně přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti (den 0, 14 a 28 a poté každých 28 dní až do 104. týdne). U pacientů s lupusovou nefritidou byla clearance belimumabu vzhledem k aktivitě onemocnění ledvin zpočátku vyšší než clearance pozorovaná ve studiích SLE, avšak po 24 týdnech léčby

a po zbývajících dobu studie byly clearance a expozice belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospělých pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Na základě populačních farmakokinetických modelů a simulací se předpokládá, že průměrná koncentrace belimumabu v ustáleném stavu při subkutánním podání 200 mg jednou týdně u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou bude podobná hodnotám pozorovaným u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každé 4 týdny.

Zvláštní populace

Pediatrická populace: Farmakokinetické parametry belimumabu podávaného subkutánně jsou založeny na populační farmakokinetické analýze 25 pacientů z farmakokinetické studie fáze II u pediatrických pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab subkutánně, a ze studie fáze II u pediatrických pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab intravenózně. Po subkutánním podání 200 mg belimumabu pediatrickým pacientům ve věku 5 až méně než 18 let [jednou týdně (pacienti s hmotností ≥ 50 kg), každých 10 dnů (pacienti s hmotností 30 až < 50 kg) nebo každé 2 týdny (pacienti s hmotností 15 až < 30 kg)], se odhaduje, že průměrná koncentrace belimumabu v ustáleném stavu je podobná jako u dospělých pacientů se SLE po subkutánním podání 200 mg belimumabu týdně a podobná jako u pediatrických pacientů se SLE po intravenózním podání belimumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech. Simulovaný geometrický průměr v ustáleném stavu C_{max} , C_{avg} , C_{min} a AUC (vypočtený v průběhu dávkovacího intervalu) se odhaduje na 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ a 834 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ pro pediatrické pacienty s hmotností ≥ 50 kg, kteří dostávají belimumab jednou týdně, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ a 1 051 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ pro pediatrické pacienty s hmotností 30 až < 50 kg, kteří dostávají belimumab každých 10 dnů, a 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ a 1 438 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ u pediatrických pacientů s hmotností 15 až < 30 kg, kteří dostávají belimumab každé dva týdny.

Starší osoby: Přípravek Benlysta byl hodnocen u omezeného počtu starších pacientů. V subkutánní populační farmakokinetické analýze věk neovlivnil expozici belimumabu. Vzhledem k malému počtu subjektů ≥ 65 let však nelze vliv věku jednoznačně vyloučit.

Porucha funkce ledvin: Žádné specifické studie hodnotící účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Během klinického vývoje byl přípravek Benlysta hodnocen u omezeného počtu pacientů se SLE a lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] ≥ 60 a < 90 ml/min), středně těžkou ($\text{CrCl} \geq 30$ a < 60 ml/min) nebo těžkou ($\text{CrCl} \geq 15$ a < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin: 121 pacientů s lehkou poruchou ledvin a 30 pacientů se středně těžkou poruchou ledvin dostávalo přípravek Benlysta subkutánně, 770 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, 261 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 14 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Benlysta intravenózně.

Nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení systémové clearance v důsledku poruchy funkce ledvin. Proto se u pacientů s poruchou funkce ledvin úprava dávkování nedoporučuje.

Porucha funkce jater: Žádné specifické studie hodnotící účinky jaterního selhání na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Molekuly IgG1, jako je belimumab, jsou katabolizovány široce distribuovanými proteolytickými enzymy, které nejsou omezené pouze na jaterní tkáň, a proto není pravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci belimumabu.

Tělesná hmotnost/Index tělesné hmotnosti (BMI)

Vliv tělesné hmotnosti a BMI na expozici belimumabu po subkutánním podání u dospělých nebyl shledán klinicky významným. Nebyl zaznamenán žádný významný vliv tělesné hmotnosti na účinnost a bezpečnost. Proto se u dospělých nedoporučuje úprava dávkování.

Vliv tělesné hmotnosti na expozici belimumabu po subkutánním podání u pediatrických pacientů byl stanoven pomocí populačního farmakokinetického modelu. Pediatrickí pacienti s nižší tělesnou hmotností mají nižší clearance belimumabu a nižší distribuční objem, což vede ke zvýšené expozici. Aby se zajistilo, že

expozice belimumabu zůstane v přijatelných mezích a bude konzistentní v celém rozmezí pediatrické hmotnosti, je pacientům s nižší tělesnou hmotností podáván belimumab méně často (viz bod 4.2).

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

U pacientů se SLE převáděných z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny na režim subkutánního podání 200 mg, s 1 - 4týdenním přechodným intervalem, se koncentrace belimumabu v séru v době podání první subkutánní dávky blížila eventuální koncentraci v rovnovážném stavu při subkutánním podání (viz bod 4.2). Na základě simulací s populačními farmakokinetickými parametry byla průměrná koncentrace belimumabu v rovnovážném stavu při subkutánním podání 200 mg týdně (u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti ≥ 50 kg), každých 10 dnů (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 30 až < 50 kg) nebo každé 2 týdny (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 15 až < 30 kg) podobná jako při podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každé 4 týdny.

Lupusová nefritida

Na základě populačních farmakokinetických simulací se předpokládá, že 1 až 2 týdny po dokončení prvních 2 intravenózních dávek budou mít pacienti s lupusovou nefritidou přecházející z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti na subkutánní podání 200 mg týdně průměrné koncentrace belimumabu v séru obdobné jako pacienti s intravenózně podávanou dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Intravenózní a subkutánní podání opicím vedlo k očekávanému snížení počtu periferních B-lymfocytů a B-lymfocytů v lymfoidních tkáních bez souvisejících toxikologických nálezů.

Reprodukční studie byly provedeny s březími opicemi cynomolgus, které dostávaly belimumab v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti jako intravenózní infuzi (přibližně 9násobek očekávané maximální klinické expozice u člověka) každé 2 týdny po dobu 21 týdnů, a léčba belimumabem neměla žádnou souvislost s přímými ani nepřímými škodlivými účinky s ohledem na maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenicitu.

Nálezy související s léčbou byly omezeny na očekávané reverzibilní snížení B-lymfocytů u samic i mlád'at a reverzibilní snížení IgM u mlád'at opic. Počet B-lymfocytů se po přerušení léčby belimumabem vrátil k původním hodnotám do přibližně 1 roku po vrhu u dospělých opic a do přibližně 3 měsíců života u mlád'at opic; hladiny IgM u mlád'at exponovaných belimumabu *in utero* se upravily do 6 měsíců života.

Účinky na fertilitu samců a samic u opic byly hodnoceny v šestiměsíčních studiích toxicity po opakovaném podávání belimumabu v dávkách až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti (včetně). Žádné změny související s léčbou nebyly zaznamenány na samčích ani samičích reprodukčních orgánech sexuálně zralých zvířat. Běžné hodnocení menstruačního cyklu u samic nevykazovalo žádné změny související s podáváním belimumabu.

Vzhledem k tomu, že belimumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity. Nebyly provedeny ani studie kancerogenního potenciálu ani studie hodnotící vliv na fertilitu (mužů ani žen).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid

Histidin
Histidin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibilitý

Není známo.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné pero přípravku Benlysta lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu 12 hodin. Předplněné pero je nutno chránit před světlem a zlikvidovat, není-li použito během 12 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) v předplněném peru.

Dostupné v balení s jedním nebo čtyřmi předplněnými pery a ve vícečetném balení obsahujícím 12 jednodávkových předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Komplexní pokyny pro subkutánní podání přípravku Benlysta v předplněném peru jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/700/003 1 předplněné pero

EU/1/11/700/004 4 předplněná pera

EU/1/11/700/005 12 (3 x 4) předplněných per (vícečetné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

_Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ produkovaná buněčnou linií savčích buněk (NS0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok s hodnotou pH 6 a osmolalitou 270 – 320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Benlysta je indikován jako přídatná léčba u dospělých pacientů s aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivními autoprotilátkami a vysokým stupněm aktivity onemocnění (např. pozitivní protilátky anti-dsDNA a nízká hladina komplementu) navzdory standardní léčbě (viz bod 5.1).

Přípravek Benlysta je v kombinaci se základní imunosupresivní léčbou indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Benlysta zahajuje a dohlíží na ni kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě SLE. První subkutánní injekce je podána pod dohledem zdravotnického pracovníka v prostředí, které je dostatečně vybaveno pro zvládnutí případné hypersenzitivní reakce. Zdravotnický pracovník musí zajistit řádné proškolení v technice subkutánního podání a poučení o znamkách a příznacích hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Pacient si může aplikovat injekce sám, případně mu mohou být aplikovány pečující osobou, pokud zdravotnický pracovník usoudí, že je to vhodné.

Dávkování

SLE

Doporučená dávka je 200 mg jednou týdně, podaná subkutánně. Dávkování není závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 5.2). Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit. Pokud po 6 měsících léčby nedojde ke zlepšení kontroly onemocnění, je třeba zvážit přerušování léčby přípravkem Benlysta.

Lupusová nefritida

Doporučené dávkování pro pacienty, kteří zahajují léčbu aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta, je 400 mg (ve dvou 200mg injekcích) jednou týdně po dobu 4 týdnů a poté 200 mg jednou týdně. Doporučené dávkování pro pacienty pokračující v léčbě aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta je 200 mg jednou týdně. Přípravek Benlysta se používá v kombinaci s kortikosteroidy a mykofenolátem nebo cyklofosfamidem jako indukční léčba, nebo s mykofenolátem nebo azathioprinem jako udržovací léčba. Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, doporučuje se podat ji co nejdříve. Poté mohou pacienti obnovit dávkování v obvyklém dni podání nebo zahájit nové schéma od data, kdy byla podána vynechaná dávka.

Změna plánovaného dne podání

Pokud pacienti chtějí změnit plánovaný den pro aplikaci dávky, může být podána nová dávka v nově upřednostňovaném dni v týdnu. Poté má pacient pokračovat dle nového rozvrhu od tohoto dne, a to i v případě, že interval podávání může být dočasně kratší než obvykle.

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

Pokud se pacient se SLE převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní injekce se musí podat 1 až 4 týdny po poslední intravenózní dávce (viz bod 5.2).

Lupusová nefritida

Pokud se pacient s lupusovou nefritidou převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní dávka 200 mg se doporučuje podat 1 až 2 týdny po poslední intravenózní dávce. K převedení může dojít kdykoli po dokončení prvních 2 intravenózních dávek (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší osoby

Údaje týkající se pacientů ≥ 65 let jsou omezené (viz bod 5.1). U starších pacientů se má přípravek Benlysta používat s opatrností. Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Belimumab byl hodnocen u omezeného počtu pacientů se SLE s poruchou renálních funkcí. Na základě dostupných informací není u pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování. Vzhledem k nedostatku údajů je však nutné u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní studie s přípravkem Benlysta. Není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

SLE

U pacientů ve věku od 5 do méně než 18 let nebylo podávání přípravku Benlysta předplněnou injekční stříkačkou podaného subkutánně hodnoceno a doporučuje se subkutánní podávání přípravku Benlysta pomocí předplněného pera. Údaje dostupné v současné době jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze dát žádné doporučení týkající se dávkování přípravku Benlysta v předplněné injekční stříkačce.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podaného subkutánně u dětí mladších 5 let nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Lupusová nefritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podaného subkutánně u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s těžkou aktivní lupusovou nefritidou nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Předplněná injekční stříkačka musí být používána pouze k subkutánní injekci. Doporučená místa pro podání injekce jsou břicho nebo stehno. Při podávání injekcí ve stejné oblasti mají být pacienti upozorněni, aby používali pro každou injekci odlišné místo; injekce se nesmí aplikovat do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, červená nebo tvrdá. V případě podání 400mg dávky do stejného místa se doporučuje, aby místa vpichu každé ze dvou 200mg injekcí byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Komplexní informace k podání subkutánní injekce přípravku Benlysta v předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Přípravek Benlysta nebyl hodnocen u následujících skupin pacientů a není doporučen u:

- těžkého aktivního postižení centrálního nervového systému při lupusu
- HIV
- pacientů s anamnézou nebo právě probíhající hepatitidou B nebo C
- hypogamaglobulinemie ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) nebo deficiencie IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)
- pacientů s anamnézou orgánové transplantace nebo transplantace hematopoetických kmenových buněk/kostní dřeně nebo transplantace ledvin.

Společné užití s léčbou cílenou na B-lymfocyty

Současné podání rituximabu s přípravkem Benlysta u pacientů se SLE není podpořeno dostupnými daty (viz bod 5.1). Pokud je přípravek Benlysta podáván společně s další léčbou cílenou na B-lymfocyty, je třeba postupovat s opatrností.

Hypersenzitivita

Subkutánní nebo intravenózní podávání přípravku Benlysta může vést k hypersenzitivním reakcím, které mohou být závažné a fatální. V případě závažných reakcí je nutné podávání přípravku Benlysta ukončit a podat vhodnou léčbu (viz bod 4.2). Riziko hypersenzitivních reakcí je největší u prvních dvou dávek; avšak riziko musí být zváženo před každým podáním. Pacienti s anamnézou polyvalentní alergie na léčiva nebo s významnou hypersenzitivitou mohou mít zvýšené riziko. Bylo též pozorováno opakování klinicky významných reakcí po počáteční vhodné léčbě příznaků (viz body 4.2 a 4.8).

Pacienti musí být informováni o možných hypersenzitivních reakcích v den podání nebo několik dní po podání injekce a mají být informováni o možných známkách a příznacích a o možnosti jejich recidivy. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků. Pacient musí mít dostupnou příbalovou informaci. Byly pozorovány také opožděné hypersenzitivní reakce, které nebyly akutní a zahrnovaly příznaky, jako je vyrážka, nauzea, únava, myalgie, bolest hlavy a otok obličeje.

V intravenózních klinických studiích zahrnovaly závažné reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce anafylaktickou reakci, bradykardii, hypotenzi, angioedém a dyspnoi. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku přípravku Benlysta prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (bod 4.4).

Infekce

Mechanismus účinku belimumabu může zvyšovat riziko rozvoje infekcí u dospělých a dětí s lupusem, včetně oportunních infekcí, a mladší děti mohou být vystaveny zvýšenému riziku. V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt závažných infekcí stejný napříč skupinami, kde se podával přípravek Benlysta i ve skupinách s placebem; avšak ve srovnání s placebem se u pacientů užívajících přípravek Benlysta častěji vyskytovaly fatální infekce (např. pneumonie a sepse) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Benlysta je třeba zvážit očkování proti pneumokokům. Léčba přípravkem Benlysta nesmí být zahájena u pacientů s aktivními závažnými infekcemi (včetně závažných chronických infekcí). Při rozhodování, zda použít přípravek Benlysta u pacientů s anamnézou rekurentní infekce, má lékař postupovat s opatrností a pečlivě posoudit, zda očekávaný přínos léčby převáží možná rizika. Lékaři musí pacientům doporučit, aby při vzniku infekcí kontaktovali zdravotnické zařízení. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji infekce během léčby přípravkem Benlysta, musí být pečlivě sledováni a má být pečlivě zváženo přerušení imunosupresivní léčby včetně léčby přípravkem Benlysta až do zvládnutí infekce. Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.

Deprese a sebevražednost

V kontrolovaných klinických studiích s intravenózním a subkutánním podáním byly hlášeny psychiatrické poruchy (deprese, sebevražedné myšlenky a chování včetně sebevražd) častěji u pacientů dostávajících přípravek Benlysta (viz bod 4.8). Lékaři mají před léčbou přípravkem Benlysta posoudit riziko deprese a sebevraždy a vzít při tom v úvahu pacientovu anamnézu a současný psychický stav a monitorovat pacienta i během léčby. Lékaři musí pacienta (a pečující osobu, je-li to vhodné) poučit, aby kontaktoval svého lékaře při jakémkoli novém psychickém příznaku nebo při zhoršení stávajícího. U pacientů, u nichž se takové příznaky objeví, je nutno zvážit ukončení léčby.

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Benlysta byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích SJS a TEN a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, musí být léčba přípravkem Benlysta okamžitě ukončena a je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při používání přípravku Benlysta rozvinul SJS nebo TEN, léčba přípravkem Benlysta nesmí být u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři musí zvláště pozorně sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy a příznaky). Pacienta je třeba monitorovat z hlediska možného výskytu těchto nových příznaků nebo jejich zhoršení a pokud se vyskytnou, musí být pacient odeslán k neurologovi, aby použil správné diagnostické metody pro PML dle klinické indikace. Je-li podezření na PML, je nutno přerušit podávání imunosupresivní léčby, včetně přípravku

Benlysta, dokud není PML vyloučena. Pokud se PML potvrdí, musí být imunosupresivní léčba, včetně přípravku Benlysta, přerušena.

Imunizace

Třicet dnů před podáním přípravku Benlysta ani společně s léčbou přípravkem Benlysta se nemají podávat živé očkovací látky, protože klinická bezpečnost tohoto podávání nebyla zatím stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce z osob, které byly očkovány živou očkovací látkou, na pacienty dostávající přípravek Benlysta.

Vzhledem k mechanismu účinku může belimumab ovlivňovat odpověď na imunizaci. Nicméně, v malé studii hodnotící reakce na 23valentní pneumokokovou vakcínu byly celkové imunitní odpovědi na různé sérotypy podobné u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta, ve srovnání s těmi, kterým byla podávána standardní imunosupresivní terapie v době očkování. Nejsou k dispozici dostatečné údaje, ze kterých by bylo možné vyvodit závěry týkající se odpovědi na jiné očkovací látky.

Omezené údaje naznačují, že přípravek Benlysta významně neovlivňuje schopnost udržet protektivní imunitní odpověď na imunizaci, která byla provedena před podáváním přípravku Benlysta. V jedné podstudii bylo u malé skupiny pacientů, kteří byli již dříve očkováni proti tetanu, pneumokoku nebo chřipce, prokázáno, že si udrželi protektivní titry protilátek i po léčbě přípravkem Benlysta.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Imunomodulační léčivé přípravky, včetně přípravku Benlysta, mohou zvyšovat riziko maligního onemocnění. Pokud je zvažována léčba přípravkem Benlysta u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo pokud se zvažuje pokračování v léčbě pacientů, u kterých se rozvinulo maligní onemocnění, je třeba postupovat s opatrností. Pacienti s maligním onemocněním v průběhu posledních 5 let nebyli ve studiích hodnoceni, s výjimkou bazocelulárního nebo dlaždicobuněčného karcinomu kůže nebo karcinomu cervixu, který byl zcela odstraněn nebo adekvátně léčen.

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2), který může způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Tvorba některých enzymů CYP450 je potlačována zvýšenou hladinou určitých cytokinů během chronického zánětu. Není známo, zda by belimumab mohl být nepřímým modulátorem takovýchto cytokinů. Není možné vyloučit riziko nepřímé redukce aktivity CYP belimumabem. Při zahájení nebo přerušení léčby belimumabem je třeba zvážit terapeutické sledování u pacientů léčených substráty CYP s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka individuálně upravena (např. warfarin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Benlysta a po dobu nejméně 4 měsíců od ukončení léčby užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se užití přípravku Benlysta u těhotných žen. Kromě očekávaného farmakologického účinku, tj. snížení počtu B-lymfocytů, neukazovaly studie na zvířatech u opic na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Benlysta se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Benlysta vylučuje do mateřského mléka, nebo zda se po požití systémově vstřebává. Belimumab byl však detekován v mléku samic opic, kterým byl podáván v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny.

Vzhledem k tomu, že se mateřské protilátky (IgG) vylučují do mateřského mléka, doporučuje se, aby se při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Benlysta, vzal v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se účinků belimumabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Účinky na samčí ani samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologie belimumabu se žádné závažné účinky na tyto činnosti neočekávají. Při posuzování schopnosti pacienta provádět úkony, které vyžadují rozhodování, motorické nebo kognitivní schopnosti, je doporučeno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Benlysta.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost belimumabu u pacientů se SLE byla hodnocena ve třech předregistračních placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním a jedné následné regionální placebem kontrolované intravenózní studii, jedné placebem kontrolované studii se subkutánním podáním a dvou postmarketingových placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním; bezpečnost přípravku u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla hodnocena v jedné placebem kontrolované studii intravenózního podání.

Údaje popsané v tabulce níže odrážejí expozici u 674 pacientů se SLE ze tří předregistračních klinických studií a u 470 pacientů z následné placebem kontrolované studie, jimž byl přípravek Benlysta podáván intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní po dobu až 52 týdnů), a 556 pacientů se SLE vystavených expozici subkutánnímu podání přípravku Benlysta (200 mg jednou týdně po dobu až 52 týdnů). Níže uvedené bezpečnostní údaje zahrnují u některých pacientů se SLE i údaje po 52. týdnu. Tyto údaje odrážejí dodatečnou expozici 224 pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří přípravek Benlysta dostávali intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu až 104 týdnů). Jsou zahrnuty i údaje z post-marketingových hlášení.

Většina pacientů dostávala rovněž současně jeden nebo více z následujících léků k léčbě SLE: kortikosteroidy, imunomodulační léčivé přípravky, antimalarika, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky.

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 84 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 87 % pacientů léčených placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (≥ 5 % pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem ≥ 1 % vyšším než u placeba) byla nazofaryngitida. Podíl

pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 7 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 8 % u pacientů léčených placebem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 % pacientů s aktivní lupusovou nefritidou léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou) byly infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a herpes zoster. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 12,9 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 12,9 % u pacientů léčených placebem.

Závažné kožní reakce: v souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle jejich četnosti. Kategorie četností jsou následující:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle jejich klesající závažnosti. Uvedené frekvence jsou nejvyšší pozorované pro jakoukoli z lékových forem.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace ¹	Velmi časté	Bakteriální infekce, např. bronchitida, infekce močových cest
	Časté	Virová gastroenteritida, faryngitida, nazofaryngitida, virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce ²
	Méně časté	Anafylaktická reakce
	Vzácné	Reakce opožděného typu, neakutní hypersenzitivní reakce
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese
	Méně časté	Sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Reakce v místě vpichu ³ , kopřivka, vyrážka
	Méně časté	Angioedém
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí ² , pyrexie

¹ Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.

² „Hypersenzitivní reakce“ pokrývají skupinu pojmů včetně anafylaxe a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně hypotenze, angioedému, kopřivky nebo jiné vyrážky, svědění a dyspnoe. „Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí“ pokrývají skupinu pojmů a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně bradykardie, myalgie, bolesti hlavy, vyrážky, kopřivky, pyrexie,

hypotenze, hypertenze, závratí a arthralgie. Vzhledem k překrývání subjektivních a objektivních příznaků není možné ve všech případech přesně rozlišit hypersenzitivní reakce a systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.

³ Týká se pouze subkutánního podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedená data jsou shromážděna ze tří před-registračních klinických studií s intravenózním podáním (pouze intravenózní dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti) a klinických studií se subkutánním podáním. „Infekce“ a „Psychiatrické poruchy“ zahrnují také údaje z postmarketingové studie.

Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivita: Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivní reakce byly obecně pozorovány v den podání, ale akutní hypersenzitivní reakce se mohou objevit i několik dní po podání. Pacienti s anamnézou více lékových alergií nebo významných hypersenzitivních reakcí mohou být ve zvýšeném riziku.

Incidence reakcí souvisejících s infuzí a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po podání infuze, byla 12 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 10 % ve skupině dostávající placebo, přičemž u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 0,3 % pacientů s placebem bylo nutné trvalé přerušení léčby.

Incidence systémových reakcí souvisejících s podáním injekce a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po subkutánním podání, byla 7 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 9 % ve skupině dostávající placebo. Klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s přípravkem Benlysta podaným subkutánně a vyžadující trvalé přerušení léčby byly hlášeny u 0,2 % pacientů používajících přípravek Benlysta a u žádného pacienta, jemuž bylo podáno placebo.

Infekce: Celková incidence infekcí v předregistračních studiích SLE s intravenózním a subkutánním podáním byla 63 % v obou skupinách, jak s přípravkem Benlysta tak s placebem. Infekce, které se objevovaly u nejméně 3 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a s nejméně o 1 % vyšší četností než u pacientů dostávajících placebo, byly virová infekce horních cest dýchacích, bronchitida a bakteriální infekce močových cest. Závažné infekce se objevovaly u 5 % pacientů v obou skupinách léčených přípravkem Benlysta nebo placebem; závažné oportunní infekce představovaly 0,4 %, respektive 0 %. Infekce, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 0,7 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 1,5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Některé infekce byly závažné nebo fatální.

Informace o infekcích pozorovaných u pediatrických pacientů se SLE naleznete níže v části Pediatrická populace.

Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou byla pacientům podávána standardní základní léčba (viz bod 5.1), přičemž celková incidence infekcí u pacientů, jimž byl podáván přípravek Benlysta, byla 82 % oproti 76 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Závažné infekce se objevily u 13,8 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 17,0 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Fatální infekce se objevily u 0,9 % (2/224) pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 0,9 % (2/224) pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V randomizované, dvojité zaslepené, 52týdenní, postmarketingové bezpečnostní studii SLE (BEL115467), která hodnotila mortalitu a specifické nežádoucí účinky u dospělých, se závažné infekce vyskytly u 3,7 % pacientů užívajících přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) oproti 4,1 % pacientů užívajících placebo. Fatální infekce (např. pneumonie a sepe) se však vyskytly u 0,45 % (9/2002) pacientů léčených přípravkem Benlysta proti 0,15 % (3/2001) pacientů užívajících placebo, zatímco výskyt mortality ze všech příčin byl 0,50 % (10/2002) proti 0,40 % (8/2001). Většina fatálních infekcí byla pozorována během prvních 20 týdnů léčby přípravkem Benlysta.

Psychiatrické poruchy: V předregistračních klinických studiích SLE s intravenózním podáním byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,2 % (8/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,4 % (3/675) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,6 %

(4/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,3 % (2/675) pacientů dostávajících placebo. U pacientů léčených přípravkem Benlysta se vyskytly 2 sebevraždy (včetně jedné u pacienta dostávajícího přípravek Benlysta 1 mg/kg tělesné hmotnosti).

V postmarketingové studii SLE byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,0 % (20/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 0,3 % (6/2 001) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,3 % (7/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u < 0,1 % (1/2 001) pacientů dostávajících placebo. Celková incidence závažných sebevražedných myšlenek nebo chování nebo sebepoškozování bez sebevražedného úmyslu byla 0,7 % (15/2 002) u pacientů dostávajících přípravek Benlysta a 0,2 % (5/2 001) ve skupině s placebem. V žádné skupině nebyla hlášena sebevražda.

Výše uvedené intravenózní studie SLE nevylučovaly pacienty s anamnézou psychiatrických poruch.

V klinické studii SLE se subkutánním podáním, která vyloučila pacienty s anamnézou psychiatrických poruch, byly závažné psychiatrické poruchy hlášeny u 0,2 % (1/556) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a nebyly hlášeny u žádného pacienta dostávajícího placebo. V žádné ze skupin nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s depresí nebo sebevraždou.

Leukopenie: Incidence leukopenie, hlášené jako nežádoucí účinek u pacientů se SLE, byla 3 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 2 % ve skupině, které bylo podáváno placebo.

Reakce v místě vpichu: V subkutánní studii SLE byla frekvence reakcí v místě vpichu 6,1 % (34/556) u pacientů používajících přípravek Benlysta a 2,5 % (7/280) u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Tyto reakce v místě vpichu (nejčastěji bolest, erytém, hematom, pruritus a indurace) byly mírné až středně závažné. Většina nevyžadovala přerušení léčby.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na jedné studii se subkutánním podáním a jedné studii s intravenózním podáním.

V 52týdenní otevřené studii, ve které 25 pediatrických pacientů (ve věku 10 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta subkutánně ve srovnatelné expozici jako dospělí (200 mg ve stanoveném dávkovacím intervalu založeném na tělesné hmotnosti, na pozadí souběžné léčby), byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů, kterým byl podán přípravek Benlysta subkutánně v souladu se známým bezpečnostním profilem belimumabu.

V 52týdenní placebem kontrolované studii, ve které 53 pacientů (ve věku 6 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní na pozadí souběžné léčby), nebyly u pediatrické populace ve věku 12 let a více pozorovány žádné nové bezpečnostní signály (n = 43). Údaje o bezpečnosti u dětí mladších 12 let (n = 10) jsou omezené.

Infekce

Skupina ve věku 5 až 11 let: infekce byly hlášeny u 8/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/3 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 1/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 2/3 pacientů dostávajících placebo (viz bod 4.4).

Skupina ve věku 12 až 17 let: infekce byly hlášeny u 22/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 25/37 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 3/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/37 pacientů dostávajících placebo. V otevřené prodloužené fázi se vyskytla jedna fatální infekce u pacienta léčeného intravenózně přípravkem Benlysta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Benlysta jsou omezené klinické zkušenosti. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním byly shodné s nežádoucími účinky očekávanými u belimumabu.

U člověka po podání dvou dávek až 20 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infuzí v odstupu 21 dnů nedošlo ke zvýšení incidence nebo závažnosti nežádoucích účinků ve srovnání s dávkami 1, 4 nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

V případě neúmyslného předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat a pokud je to nutné, podat podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanismus účinku

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ , specifická pro solubilní aktivační protein lidských B-lymfocytů (BLyS, rovněž nazývaný BAFF a TNFSF13B). Belimumab blokuje vazbu solubilního BLyS, faktoru přežití B-lymfocytů, na jeho receptory na B-lymfocytech. Belimumab se neváže na B-lymfocyty přímo, ale prostřednictvím vazby BLyS inhibuje přežití B-lymfocytů, včetně autoreaktivních B-lymfocytů a snižuje diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky produkující imunoglobuliny.

Hladiny BLyS jsou zvýšené u pacientů se SLE a dalšími autoimunitními onemocněními. Existuje souvislost mezi plazmatickými hladinami BLyS a aktivitou SLE. Relativní podíl hladin BLyS na patofyziologii SLE není zatím úplně objasněný.

Farmakodynamické účinky

Střední hladiny IgG v 52. týdnu byly sníženy o 11 % u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta ve srovnání se zvýšením o 0,7 % u pacientů dostávajících placebo.

U pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby byly střední hladiny protilátek anti-dsDNA v 52. týdnu sníženy o 56 % u pacientů používajících přípravek Benlysta ve srovnání s 41 % u pacientů s placebem. U 18 % pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby léčených přípravkem Benlysta došlo do 52. týdne ke konverzi na anti-dsDNA negativní, ve srovnání s 15 % pacientů dostávajících placebo.

U pacientů se SLE s nízkými hladinami komplementu byla normalizace C3 a C4 do 52. týdne pozorována u 42 % a 53 % pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 21 % a 20 % pacientů dostávajících placebo.

Přípravek Benlysta v 52. týdnu významně snížil cirkulující celkové, přechodné, naivní a SLE B buňky, stejně tak i plazmatické buňky. Snížení u naivních a přechodných B lymfocytů stejně jako u podskupiny SLE B buněk bylo pozorováno již dříve, v 8. týdnu. U paměťových buněk došlo zpočátku ke zvýšení a do 52. týdne k pomalému poklesu k výchozím hodnotám.

Odpověď B lymfocytů a IgG na dlouhodobou léčbu intravenózně podávaným přípravkem Benlysta byla hodnocena v nekontrolované prodloužené SLE studii. Po léčbě trvající 7 a půl roku (včetně 72týdenní úvodní studie) byl pozorován významný a trvalý pokles různých subpopulací B-lymfocytů, vedoucí k 87% snížení mediánu naivních B buněk, 67% snížení mediánu paměťových B buněk, 99% snížení mediánu aktivovaných B buněk a k 92% snížení mediánu plazmatických buněk po více než 7leté léčbě. Po přibližně 7 letech bylo pozorováno 28% snížení mediánu hladin IgG, u 1,6 % subjektů s poklesem hladin IgG pod 400 mg/dl. Hlášený výskyt nežádoucích účinků byl v průběhu studie celkově stabilní nebo klesal.

U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří podstoupili léčbu přípravkem Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) nebo placebem, došlo ke zvýšení hladiny IgG v séru, což bylo spojeno se sníženou proteinurií. V porovnání s placebem byl ve skupině léčené přípravkem Benlysta zaznamenán menší nárůst hladiny IgG v séru, což se s ohledem na známý mechanismus působení belimumabu očekávalo. Ve 104. týdnu byl střední procentuální nárůst hladiny IgG oproti výchozímu stavu 17 % u přípravku Benlysta a 37 % u placeba. Pozorovaný pokles hladiny autoprotilátek, nárůst komplementu a pokles celkového počtu cirkulujících B-lymfocytů a subpopulací B-lymfocytů byl konzistentní se studiemi SLE.

V jedné intravenózní studii u pediatrických pacientů se SLE (6 až 17 let) a v jedné subkutánní studii u pediatrických pacientů se SLE (ve věku 10 až 17 let) byla farmakodynamická odpověď konzistentní s údaji u dospělých (viz bod 4.2).

Imunogenita

Ve studii se subkutánním podáním, ve které byly testovány vzorky séra více než 550 dospělých pacientů se SLE, nebyly během subkutánní léčby belimumabem 200 mg nebo po ní detekovány žádné protilátky proti belimumabu. Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou, v níž byl 224 dospělým pacientům intravenózně podáván přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti, nebyla zaznamenána přítomnost žádných protilátek proti belimumabu.

V jedné intravenózní studii u 6 až 17letých pediatrických pacientů (n = 53) se SLE a v jedné subkutánní studii u 10 až 17letých pediatrických pacientů (n = 25) se SLE se u žádného z pacientů nevyvinuly protilátky proti belimumabu (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

SLE

Subkutánní injekce

Účinnost přípravku Benlysta podávaného subkutánně byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studii fáze III (HGS1006-C1115; BEL112341) u 836 pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology. Vhodní pacienti měli aktivní SLE onemocnění, definované jako SELENA-SLEDAI skóre ≥ 8 a pozitivní výsledky testu na antinukleární protilátky (ANA nebo anti-dsDNA) při screeningovém vyšetření (titr ANA $\geq 1:80$ a/nebo pozitivní anti dsDNA ≥ 30 jednotek/ml). Pacienti byli ve stabilním režimu léčby SLE (standardní péče), který sestával z kortikosteroidů, antimalarik, NSAID nebo dalších imunosupresiv (samotných nebo v kombinaci). Pacienti, kteří měli závažné aktivní postižení centrálního nervového systému při lupusu nebo závažnou formu aktivní lupusové nefritidy, byli ze studie vyloučeni.

Tato studie byla prováděna v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Střední věk pacientů byl 37 let (rozmezí: 18 až 77 let) a většina (94 %) byly ženy. Základní léčivé přípravky zahrnovaly kortikosteroidy (86 %; $> 7,5$ mg/den ekvivalentu prednisonu 60 %), imunosupresiva (46 %) a antimalarika (69 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání 200 mg belimumabu nebo placeba subkutánně jednou týdně po dobu 52 týdnů.

Na počátku léčby mělo 62,2 % pacientů vysokou aktivitu onemocnění (SELENA-SLEDAI skóre ≥ 10), 88 % pacientů mělo postižení kůže a sliznic, 78 % pacientů muskuloskeletální postižení, 8 % hematologické, 12 % renální a 8 % vaskulární postižení.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl kompozitní cílový parametr (SLE Responder Index), který definoval odpověď jako splnění všech následujících kritérií v 52. týdnu ve srovnání s počátkem léčby:

- ≥ 4 bodové snížení SELENA-SLEDAI skóre a
- žádné nové postižení orgánového systému podle skóre BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) nebo 2 nová orgánová postižení podle skóre BILAG B a
- bez zhoršení (zvýšení $< 0,30$ bodu) podle PGA skóre (Physician's Global Assessment).

SLE Responder Index hodnotí zlepšení týkající se aktivity onemocnění SLE bez zhoršení v jakémkoli orgánovém systému nebo celkového zdravotního stavu pacienta.

Tabulka 1: Výskyt odpovědí v 52. týdnu

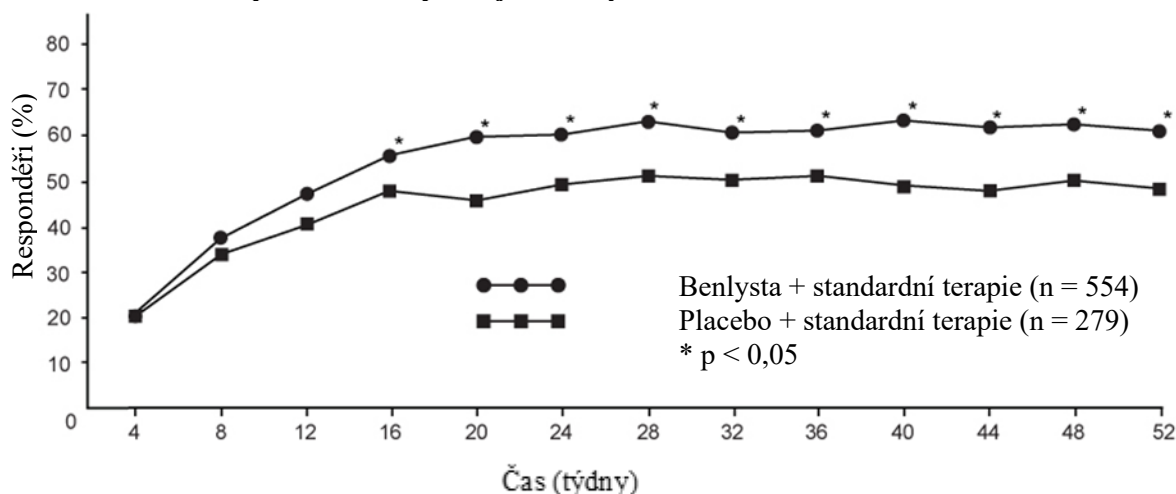
Odpověď ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg týdně (n = 554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Pozorovaný rozdíl oproti placebu		12,98 %
Odds ratio (95% CI) oproti placebu		1,68 (1,25, 2,25)
Jednotlivé komponenty SLE responder indexu		
Procento pacientů se snížením v SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení pro kteroukoli ze složek (1 pro placebo; 2 pro přípravek Benlysta).

² Všem pacientům byla poskytnuta standardní terapie.

Rozdíly mezi léčenými skupinami byly patrné od 16. týdne a trvaly až do 52. týdne (Obrázek 1).

Obrázek 1: Podíl respondérů SRI podle jednotlivých návštěv



Vzplanutí u SLE bylo definováno pomocí modifikovaného indexu vzplanutí SLE (SELENA-SLEDAI SLE Flare Index). Riziko prvního vzplanutí bylo během 52 týdnů pozorování sníženo o 22 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo (poměr rizik = 0,78, p = 0,0061). Medián doby do prvního vzplanutí byl v souhrnné skupině dostávající belimumab prodloužen ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (190 dní vs. 141 den). Závažná vzplanutí onemocnění byla během 52 týdnů hodnocení pozorována u 10,6 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání s 18,2 % pacientů ve skupině s placebem (pozorovaný léčebný rozdíl = -7,6 %). Během 52 týdnů pozorování

ve skupině léčené přípravkem Benlysta došlo ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo, ke snížení rizika vzniku závažných vzplanutí o 49 % (poměr rizika = 0,51, $p = 0,0004$). Medián doby do prvního závažného vzplanutí u pacientů se závažným vzplanutím byl opožděn ve skupině pacientů dostávajících přípravek Benlysta v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (171 den vs. 118 dní).

Procento pacientů, kteří dostávali zpočátku více než 7,5 mg prednisonu denně (nebo ekvivalent), jejichž průměrná dávka kortikosteroidů byla snížena alespoň o 25 % oproti výchozím hodnotám na dávku ekvivalentní prednisonu $\leq 7,5$ mg/den ve 40. až 52. týdnu, bylo 18,2 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 11,9 % ve skupině léčené placebem ($p = 0,0732$).

Přípravek Benlysta vykazoval ve srovnání s placebem zlepšení týkající se únavy hodnocené podle škály FACIT-Fatigue. Průměrná korigovaná změna skóre v 52. týdnu od výchozích hodnot byla významně vyšší ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s placebem (4,4 oproti 2,7; $p = 0,0130$).

Analýzy podskupin primárního koncového parametru prokázaly, že větší prospěch z léčby byl pozorovaný u pacientů s počáteční vyšší aktivitou onemocnění, včetně pacientů se skóre SELENA-SLEDAI ≥ 10 nebo pacientů dostávajících kortikosteroidy ke kontrole jejich onemocnění nebo u pacientů s nízkými hladinami komplementu.

V dalších, dříve identifikovaných sérologicky aktivních skupinách, prokázali pacienti s nízkým komplementem a pozitivní anti-dsDNA ve výchozí hodnotě také větší relativní odpověď, viz Tabulka 2 zobrazující výsledky tohoto příkladu skupiny s vyšší aktivitou onemocnění.

Tabulka 2: Pacienti s nízkou hladinou komplementu a pozitivními protilátkami anti-dsDNA v úvodu léčby

Podskupina	Anti-dsDNA pozitivita A nízká hladina komplementu	
	Placebo	Benlysta 200 mg týdně
Odpověď SRI v 52. týdnu ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 ($p = 0,0014$)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		17,41
Závažná vzplanutí během 52 týdnů:	(n = 108)	(n = 248)
Pacienti se závažným vzplanutím (%)	31,5	14,1
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		17,4
Doba do závažného vzplanutí onemocnění [poměr rizik (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) ($p < 0,0001$)
Snížení dávky prednisonu o ≥ 25 % od výchozích hodnot na $\leq 7,5$ mg/den v období mezi 24. a 52. týdnem ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 ($p = 0,0844$)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		9,3
Zlepšení ve skóre FACIT-fatigue v 52. týdnu od výchozích hodnot (průměr)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 ($p = 0,0324$)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (medián rozdíl)		2,1

¹ Analýza míry odpovědi na SRI v 52. týdnu vyloučila jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení (2 pro přípravek Benlysta).

² Mezi pacienty s výchozí dávkou prednisonu $> 7,5$ mg/den.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta v kombinaci s jedním cyklem rituximabu byla hodnocena ve 104týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BLISS-BELIEVE) zahrnující 292 pacientů. Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů ve stavu kontroly onemocnění definovaným jako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu ≤ 5 mg/den v 52. týdnu. Toho bylo dosaženo u 19,4 % ($n = 28/144$) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem a u 16,7 % ($n = 12/72$) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; $p = 0,5342$). Vyšší frekvence nežádoucích účinků (91,7 % vs. 87,5 %), závažných nežádoucích účinků (22,2 % vs. 13,9 %) a závažných infekcí (9,0 % vs. 2,8 %) byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem.

Lupusová nefritida

Subkutánní injekce

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta 200 mg podávaného subkutánně pacientům s aktivní lupusovou nefritidou vychází z údajů o přípravku Benlysta podávaném intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti a z farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Z výše popsaných studií SLE se subkutánním podáním byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu; 12 % pacientů mělo nicméně na počátku léčby renální postižení (na základě hodnocení SELENA SLEDAI). U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla provedena následující studie.

Intravenózní infuze

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní byla hodnocena ve 104týdenní randomizované (1:1), dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BEL114054) na 448 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou. Pacienti měli při screeningu klinickou diagnózu SLE stanovenou podle klasifikačních kritérií ACR, biopsicky potvrzenou lupusovou nefritidu třídy III, IV a/nebo V s aktivním onemocněním ledvin, která vyžadovala standardní léčbu. Standardní léčba sestávala z kortikosteroidů, 0–3 intravenózních podání methylprednisolonu (500–1 000 mg na dávku), po nichž následoval perorálně podávaný prednison 0,5–1 mg/kg/den při celkové denní dávce ≤ 60 mg/den, jež byla do 24. týdne postupně snížena na ≤ 10 mg/den, spolu s:

- mofetil-mykofenolátem 1–3 g/den perorálně nebo natrium-mykofenolátem 720–2 160 mg/den perorálně jako indukční a udržovací léčba, nebo
- cyklofosfamidem 500 mg intravenózně každé 2 týdny v 6 infuzích jako indukční léčba následovaná udržovací léčbou s azathioprinem podávaným perorálně s cílovou dávkou 2 mg/kg/den.

Tato studie byla provedena v Asii, Severní Americe, Jižní Americe a v Evropě. Střední věk pacientů byl 31 let (rozmezí: 18 až 77 let); většina (88 %) byly ženy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo dosažení primární účinné renální odpovědi (Primary Efficacy Renal Response – PERR) ve 104. týdnu, která byla definována jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: poměr proteinu/kreatininu v moči (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím.

K hlavním sekundárním cílovým parametrům patřily:

- Dosažení úplné renální odpovědi (Complete Renal Response – CRR) definované jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím.
- Dosažení PERR v 52. týdnu
- Doba do renální příhody či souvisejícího úmrtí (renální příhoda je definována jako první příhoda ledvinového onemocnění v konečném stadiu, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zhoršení

renálního postižení (definované jako zvýšená proteinurie a/nebo zhoršení funkce ledvin), nebo podání protokolem nepovolené léčby související s ledvinovým onemocněním).

Pro cílové parametry PERR a CRR byli pacienti považováni za respondéry za předpokladu, že jim byla od 24. týdne léčba steroidy snížena na ≤ 10 mg/den. Pro účel těchto cílových parametrů byli pacienti, kteří léčbu ukončili předčasně, byla jim podána nepovolená medikace nebo ze studie předčasně vystoupili, považováni za non-respondéry.

Podíl pacientů, kteří dosáhli PERR ve 104. týdnu, byl signifikantně vyšší u pacientů léčených přípravkem Benlysta oproti placebo. Hlavní sekundární cílové parametry rovněž vykázaly u pacientů léčených přípravkem Benlysta podstatné zlepšení oproti placebo (Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky hodnocení účinnosti u dospělých pacientů s lupusovou nefritidou

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdíl oproti placebu	Odds ratio (OR) / poměr rizik (HR) oproti placebu (95% CI)	p- hodnota
Respondéři dosahující PERR v 104. týdnu ¹	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Složky PERR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující CRR v 104. týdnu ¹	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Složky CRR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující PERR v 52. týdnu ¹	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdíl oproti placebu	Odds ratio (OR) / poměr rizik (HR) oproti placebu (95% CI)	p- hodnota
Doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí¹ Procento pacientů s příhodou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Doba do příhody (poměr rizik (95% CI))			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ Primární analýzou účinnosti bylo dosažení PERR ve 104. týdnu; do předem určené hierarchie testování bylo zahrnuto dosažení CRR ve 104. týdnu, PERR v 52. týdnu a doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí.

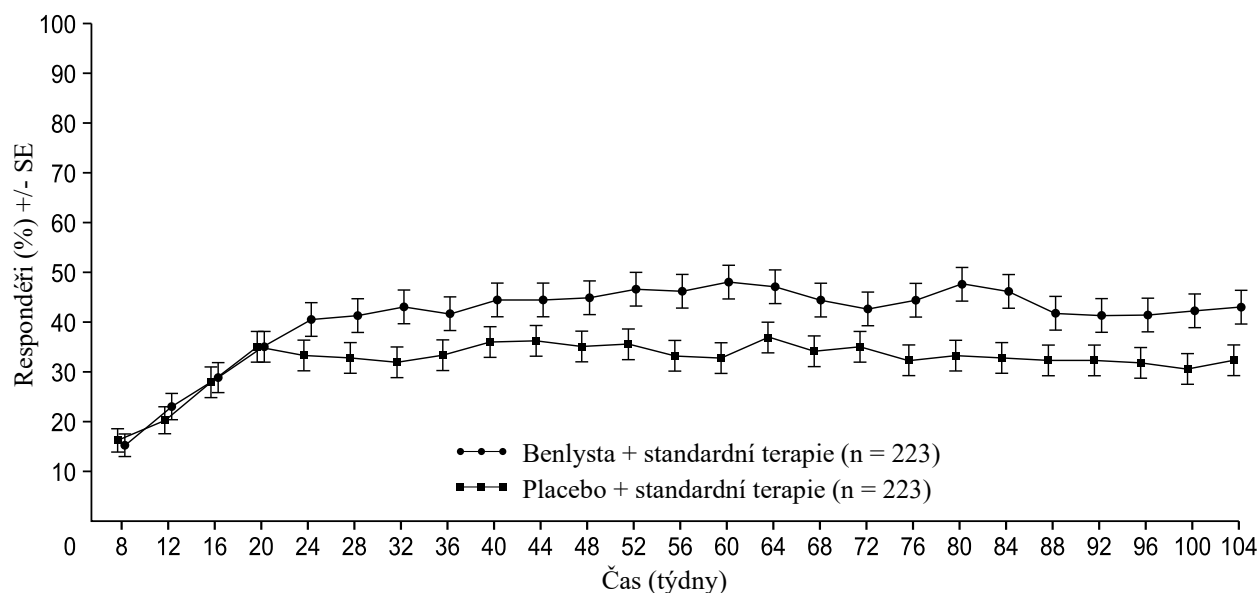
² Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

³ Selhání léčby: Pacienti, kteří užívali protokolem nepovolené léky.

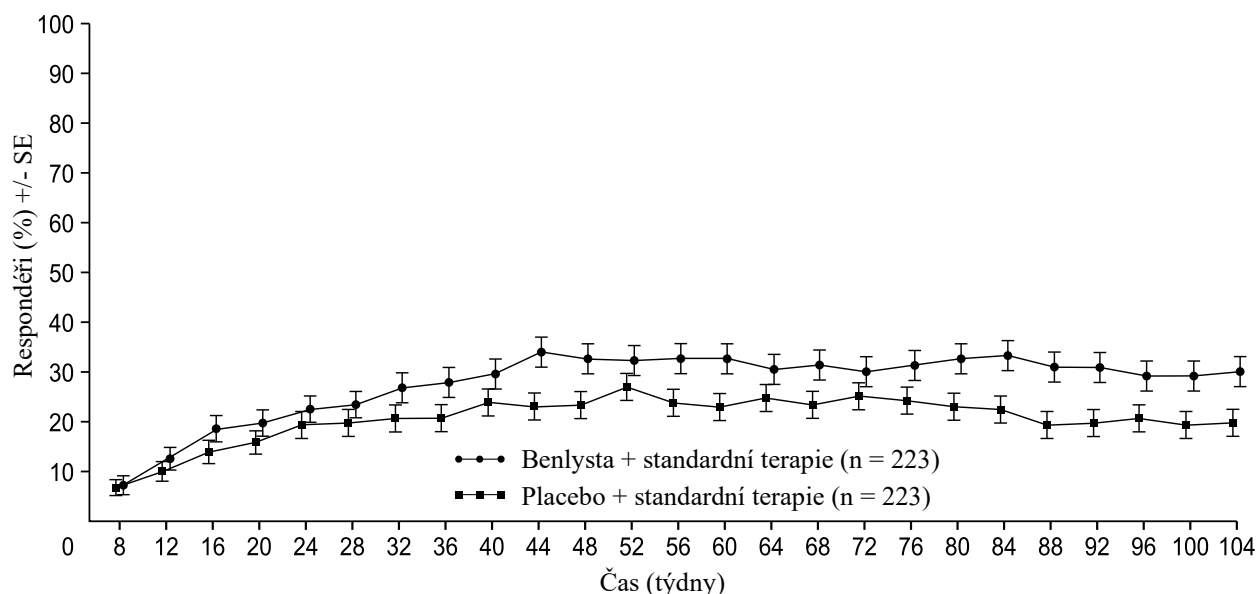
Počínaje 24. týdnem dosáhlo PERR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento rozdíl v léčbě přetrval až do 104. týdne. Počínaje 12. týdnem dosáhlo CRR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrval až do 104. týdne (Obrázek 2).

Obrázek 2. Výskyt odpovědi u dospělých s lupusovou nefritidou podle jednotlivých návštěv

Primární účinná renální odpověď (PERR)

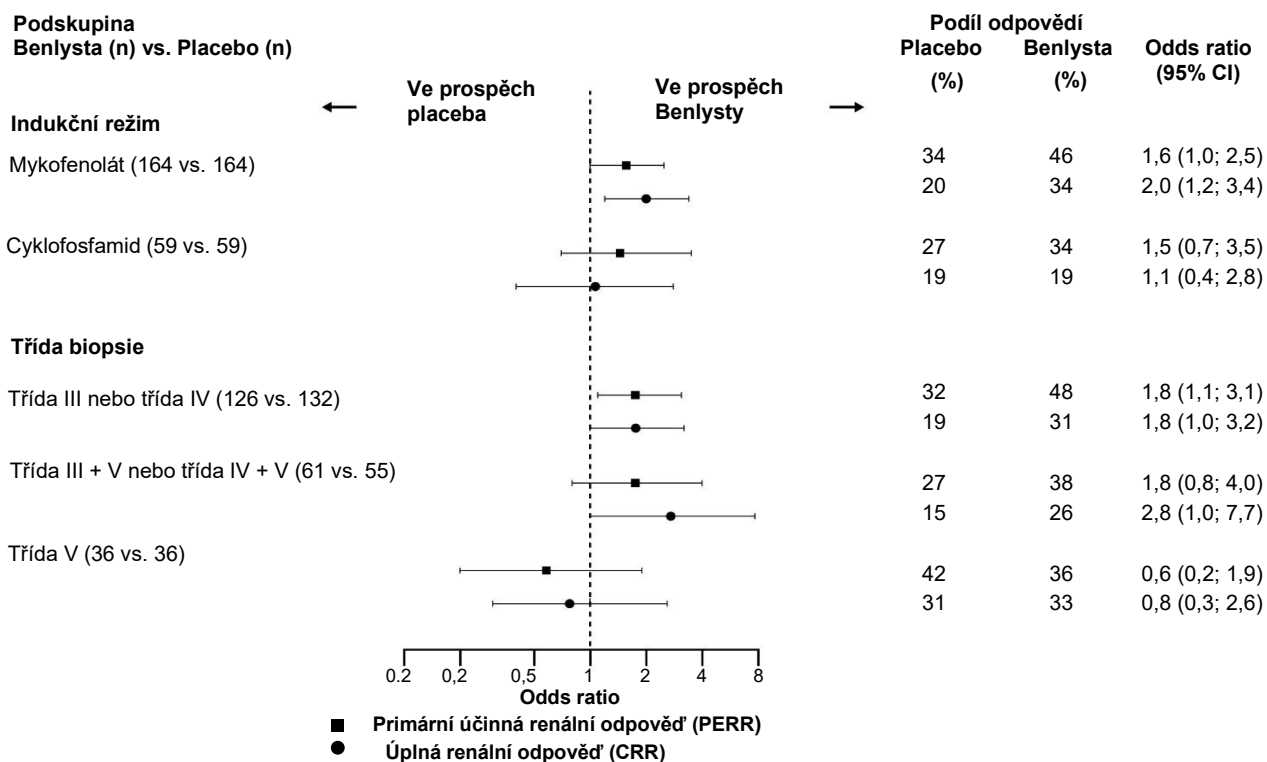


Úplná renální odpověď (CRR)



V deskriptivní analýze podskupin byly zkoumány klíčové cílové parametry účinnosti (PERR a CRR) podle indukčního režimu (mykofenolát nebo cyklofosfamid) a třídy biopsie (třída III nebo IV, třída III + V nebo třída IV + V, nebo třída V) (Obrázek 3).

Obrázek 3. Poměr šancí (Odds ratio) PERR a CRR ve 104. týdnu v jednotlivých podskupinách



Věk a rasa

Věk

Ve studiích kontrolovaných placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti u pacientů se SLE ve věku ≥ 65 let, kteří dostávali přípravek Benlysta intravenózně nebo subkutánně ve

srovnání s celkovou populací; avšak počet pacientů ve věku ≥ 65 let (účinnost byla hodnocena u 62 pacientů a bezpečnosti u 219) není postačující ke stanovení, zda reagují odlišně než mladší pacienti.

Pacienti černé rasy

Do placebem kontrolovaných studií s přípravkem Benlysta podávaným subkutánně bylo zařazeno příliš málo pacientů černé rasy, aby bylo možné učinit smysluplný závěr týkající se účinků rasy na klinické výsledky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně byly sledovány u pacientů černé rasy. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku Benlysta 120 mg a 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Pediatriká populace

SLE

Subkutánní injekce

Přípravek Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebyl hodnocen u pediatrických pacientů (viz bod 4.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru podávaného subkutánně pediatrickým pacientům ve věku 5 až < 18 let s aktivním SLE je podpořena populačním farmakokinetickým modelem a simulací integrujícími údaje z otevřené farmakokinetické studie u 25 pediatrických pacientů s aktivním SLE, kterým byl přípravek Benlysta podáván subkutánně (200908) a studie pediatrických pacientů s aktivním SLE, kterým byl přípravek Benlysta podáván intravenózně (PLUTO), jak je popsáno níže (viz bod 5.2).

Intravenózní infuze

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní studii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií ACR. Pacienti měli aktivní onemocnění SLE, definované jako skóre SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitivní autoprotilátky při screeningu, jak bylo popsáno ve studiích u dospělých. Pacienti byli na stabilním léčebném režimu SLE (standardní péče) a měli podobná kritéria pro zařazení jako studie u dospělých. Pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu, těžký aktivní lupus CNS, primární imunodeficienci, nedostatek IgA nebo akutní nebo chronické infekce vyžadující léčbu, byli ze studie vyloučeni. Studie byla provedena v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Medián věku pacientů byl 15 let (rozmezí 6 až 17 let). Ve skupině ve věku 5 až 11 let ($n = 13$) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 13 a ve skupině ve věku 12 až 17 let ($n = 79$) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 20. Většinu (94,6 %) pacientů tvořily dívky. Studie nebyla určena pro žádné statistické srovnání a všechna data jsou popisná.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl SLE Responder Index (SRI) v 52. týdnu, jak je popsáno v intravenózních studiích u dospělých. U pacientů dostávajících přípravek Benlysta byl vyšší podíl pediatrických pacientů, kteří dosáhli odpovědi SRI, ve srovnání s placebem. Odpovědi na jednotlivé komponenty cílového parametru byly konzistentní s odpovědí SRI (tabulka 4).

Tabulka 4. Četnost pediatrické odpovědi v 52. týdnu

Odpověď¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Index SLE respondéru (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenty indexu SLE respondéru		
Procento pacientů se snížením SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebu		1,62 (0,69; 3,78)

Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, u kterého chybělo základní hodnocení kterékoli z komponent (1 pro placebo).

U pacientů, u kterých došlo k závažnému vzplanutí, byl medián dne studie prvního závažného vzplanutí 150. den ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 113. den ve skupině s placebem. Závažné vzplanutí bylo pozorováno u 17,0 % ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s 35,0 % ve skupině s placebem během 52 týdnů sledování (pozorovaný rozdíl v léčbě = 18,0 %; poměr rizik = 0,36, 95% CI: 0,15; 0,86). To bylo v souladu se zjištěními z intravenózních klinických studií u dospělých.

Na základě kritérií hodnocení odpovědi pro juvenilní SLE organizace Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) bylo prokázáno zlepšení u vyššího podílu pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Benlysta, ve srovnání s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5. Míra odezvy PRINTO/ACR v týdnu 52

	Podíl pacientů se zlepšením alespoň o 50 % u kterékoli ze 2 z 5 komponent ¹ a s ne více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %		Podíl pacientů se zlepšením alespoň o 30 % ve 3 z 5 komponent ¹ a s ne více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpověď, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdíl oproti placebo		25,38		25,33
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) oproti placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹Pět složek PRINTO/ACR představovalo procentuální změnu v 52. týdnu v Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI skóre, 24hodinové proteinurii a Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) skóre fyzické funkční domény.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Subkutánní farmakokinetické parametry shrnuté níže jsou založeny na odhadech populačních parametrů od 661 subjektů, sestávajících z 554 pacientů se SLE a 107 zdravých jedinců, kteří dostávali přípravek Benlysta subkutánně.

Absorpce

Benlysta v předplněné injekční stříkačce se podává subkutánní injekcí.

Po subkutánním podání byla biologická dostupnost belimumabu přibližně 74 %. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo přibližně po 11 týdnech podkožního podávání. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) belimumabu v rovnovážném stavu byla 108 µg/ml.

Distribuce

Belimumab byl distribuován do tkání s distribučním objemem v rovnovážném stavu (V_{ss}) přibližně 5 litrů.

Biotransformace

Belimumab je protein, jehož očekávanou metabolickou drahou je degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny široce distribuovanými proteolytickými enzymy. Klasické studie biologické transformace nebyly provedeny.

Eliminace

Po subkutánním podání byl terminální poločas belimumabu 18,3 dne. Systémová clearance byla 204 ml/den.

Studie lupusové nefritidy

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 224 dospělých pacientů s lupusovou nefritidou, kteří dostávali intravenózně přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti (den 0, 14 a 28 a poté každých 28 dní až do 104. týdne). U pacientů s lupusovou nefritidou byla clearance belimumabu vzhledem k aktivitě onemocnění ledvin zpočátku vyšší než clearance pozorovaná ve studiích SLE, avšak po 24 týdnech léčby a po zbývající dobu studie byly clearance a expozice belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospělých pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Na základě populačních farmakokinetických modelů a simulací se předpokládá, že průměrná koncentrace belimumabu v ustáleném stavu při subkutánním podání 200 mg jednou týdně u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou bude podobná hodnotám pozorovaným u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každé 4 týdny.

Zvláštní populace

Pediatrická populace: Přípravek Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebyl hodnocen u pediatrických pacientů (viz bod 4.2). Pro přípravek Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru jsou farmakokinetické parametry belimumabu podávaného subkutánně založeny na populační farmakokinetické analýze 25 pacientů z farmakokinetické studie fáze II u pediatrických pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab subkutánně, a ze studie fáze II u pediatrických pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab intravenózně. Po subkutánním podání 200 mg belimumabu pediatrickým pacientům ve věku 5 až méně než 18 let [jednou týdně (pacienti s hmotností ≥ 50 kg), každých 10 dnů (pacienti s hmotností 30 až < 50 kg) nebo každé 2 týdny (pacienti s hmotností 15 až < 30 kg)], se odhaduje, že průměrná koncentrace belimumabu v ustáleném stavu je podobná jako u dospělých pacientů se SLE po subkutánním podání 200 mg belimumabu týdně a podobná jako u pediatrických pacientů se SLE po intravenózním podání belimumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech. Simulovaný geometrický průměr v ustáleném stavu C_{max} , C_{avg} , C_{min} a AUC (vypočtený v průběhu dávkovacího intervalu) se odhaduje na 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ a 834 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ pro pediatrické pacienty s hmotností ≥ 50 kg, kteří dostávají belimumab jednou týdně, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ a 1 051 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ pro pediatrické pacienty s hmotností 30 až < 50 kg, kteří dostávají belimumab každých 10 dnů, a 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ a 1 438 $\text{den} \cdot \mu\text{g/ml}$ u pediatrických pacientů s hmotností 15 až < 30 kg, kteří dostávají belimumab každé dva týdny.

Starší osoby: Přípravek Benlysta byl hodnocen u omezeného počtu starších pacientů. V subkutánní populační farmakokinetické analýze věk neovlivnil expozici belimumabu. Vzhledem k malému počtu subjektů ≥ 65 let však nelze vliv věku jednoznačně vyloučit.

Porucha funkce ledvin: Žádné specifické studie hodnotící účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Během klinického vývoje byl přípravek Benlysta hodnocen u omezeného počtu pacientů se SLE a lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] ≥ 60 a < 90 ml/min), středně těžkou ($\text{CrCl} \geq 30$ a < 60 ml/min) nebo těžkou ($\text{CrCl} \geq 15$ a < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin:

121 pacientů s lehkou poruchou ledvin a 30 pacientů se středně těžkou poruchou ledvin dostávalo přípravek Benlysta subkutánně, 770 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, 261 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 14 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Benlysta intravenózně.

Nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení systémové clearance v důsledku poruchy funkce ledvin. Proto se u pacientů s poruchou funkce ledvin úprava dávkování nedoporučuje.

Porucha funkce jater: Žádné specifické studie hodnotící účinky jaterního selhání na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Molekuly IgG1, jako je belimumab, jsou katabolizovány široce distribuovanými proteolytickými enzymy, které nejsou omezené pouze na jaterní tkáň, a proto není pravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci belimumabu.

Tělesná hmotnost/Index tělesné hmotnosti (BMI)

Vliv tělesné hmotnosti a BMI na expozici belimumabu po subkutánním podání u dospělých nebyl shledán klinicky významným. Nebyl zaznamenán žádný významný vliv tělesné hmotnosti na účinnost a bezpečnost. Proto se u dospělých nedoporučuje úprava dávkování.

Vliv tělesné hmotnosti na expozici belimumabu po subkutánním podání u pediatrických pacientů byl stanoven pomocí populačního farmakokinetického modelu. Pediatrickí pacienti s nižší tělesnou hmotností mají nižší clearance belimumabu a nižší distribuční objem, což vede ke zvýšené expozici. Aby se zajistilo, že expozice belimumabu zůstane v přijatelných mezích a bude konzistentní v celém rozmezí pediatrické hmotnosti, je pacientům s nižší tělesnou hmotností podáván belimumab méně často (viz bod 4.2).

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

U pacientů se SLE převáděných z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny na režim subkutánního podání 200 mg, s 1 - 4týdenním přechodným intervalem, se koncentrace belimumabu v séru v době podání první subkutánní dávky blížila eventuelní koncentraci v rovnovážném stavu při subkutánním podání (viz bod 4.2). Na základě simulací s populačními farmakokinetickými parametry byla průměrná koncentrace belimumabu v rovnovážném stavu při subkutánním podání 200 mg týdně (u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti ≥ 50 kg), každých 10 dnů (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 30 až < 50 kg) nebo každé 2 týdny (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 15 až < 30 kg) podobná jako při podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každé 4 týdny.

Lupusová nefritida

Na základě populačních farmakokinetických simulací se předpokládá, že 1 až 2 týdny po dokončení prvních 2 intravenózních dávek budou mít pacienti s lupusovou nefritidou přecházející z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti na subkutánní podání 200 mg týdně průměrné koncentrace belimumabu v séru obdobné jako pacienti s intravenózně podávanou dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Intravenózní a subkutánní podání opicím vedlo k očekávanému snížení počtu periferních B-lymfocytů a B-lymfocytů v lymfoidních tkáních bez souvisejících toxikologických nálezů.

Reprodukční studie byly provedeny s březími opicemi cynomolgus, které dostávaly belimumab v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti jako intravenózní infuzi (přibližně 9násobek očekávané maximální klinické expozice u člověka) každé 2 týdny po dobu 21 týdnů, a léčba belimumabem neměla žádnou souvislost

s přímými ani nepřímými škodlivými účinky s ohledem na maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenicitu.

Nález související s léčbou byly omezeny na očekávané reverzibilní snížení B-lymfocytů u samic i mlád'at a reverzibilní snížení IgM u mlád'at opic. Počet B-lymfocytů se po přerušení léčby belimumabem vrátil k původním hodnotám do přibližně 1 roku po vrhu u dospělých opic a do přibližně 3 měsíců života u mlád'at opic; hladiny IgM u mlád'at exponovaných belimumabu *in utero* se upravily do 6 měsíců života.

Účinky na fertilitu samců a samic u opic byly hodnoceny v šestiměsíčních studiích toxicity po opakovaném podávání belimumabu v dávkách až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti (včetně). Žádné změny související s léčbou nebyly zaznamenány na samcích ani samičích reprodukčních orgánech sexuálně zralých zvířat. Běžné hodnocení menstruačního cyklu u samic nevykazovalo žádné změny související s podáváním belimumabu.

Vzhledem k tomu, že belimumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity. Nebyly provedeny ani studie kancerogenního potenciálu ani studie hodnotící vliv na fertilitu (mužů ani žen).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid
Histidin
Histidin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Není známo.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Benlysta lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu 12 hodin. Předplněnou stříkačku je nutno chránit před světlem a zlikvidovat, není-li použita během 12 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) a krytem jehly.

Dostupné v balení po jedné předplněné stříkačce a v balení se čtyřmi předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Komplexní pokyny pro subkutánní podání přípravku Benlysta v předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/700/006 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/11/700/007 4 předplněné injekční stříkačky

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

11. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg belimumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 80 mg belimumabu.

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 80 mg belimumabu.

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ produkovaná buněčnou linií savčích buněk (NS0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocná látka se známým účinkem

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Benlysta je indikován jako přídatná léčba u pacientů ve věku od 5let s aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivními autoprotilátkami a vysokým stupněm aktivity onemocnění (např. pozitivní protilátky anti-dsDNA a nízká hladina komplementu) navzdory standardní léčbě (viz bod 5.1).

Přípravek Benlysta je v kombinaci se základní imunosupresivní léčbou indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Benlysta zahajuje a dohlíží na ni kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě SLE. Infuzi přípravku Benlysta musí podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s infuzní léčbou.

Podávání přípravku Benlysta může vyvolat závažné nebo život ohrožující hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi. Několik hodin po podání infuze byl u pacientů hlášen vývoj příznaků akutní hypersenzitivity. Byly

zaznamenány rekurentní klinicky závažné reakce po příslušném úvodním zaléčení příznaků (viz body 4.4 a 4.8). Proto je třeba přípravek Benlysta podávat v prostředí, kde je vybavení ke zvládnutí takových reakcí okamžitě k dispozici. Vzhledem k riziku opožděného nástupu hypersenzitivních reakcí je doporučeno, aby pacienti setrvali pod lékařským dohledem po delší dobu (po dobu několika hodin) po podání alespoň dvou prvních infuzí.

Pacienti léčení přípravkem Benlysta musí být informováni o možném riziku závažných nebo život ohrožujících hypersenzitivních reakcí a jejich možného opožděného nástupu. Příbalová informace musí být pacientovi poskytnuta při každém podání přípravku Benlysta (viz bod 4.4).

Dávkování

Před podáním infuze přípravku Benlysta lze podat premedikaci, která zahrnuje antihistaminikum s antipyretikem nebo bez něho (viz bod 4.4).

U pacientů se SLE nebo aktivní lupusovou nefritidou je doporučené dávkovací schéma přípravku Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech. Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit.

Pokud u pacientů se SLE po 6 měsících léčby nedojde ke zlepšení kontroly onemocnění, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Benlysta.

U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou má být přípravek Benlysta používán v kombinaci s kortikosteroidy a mykofenolátem nebo cyklofosfamidem jako indukční léčba, nebo s mykofenolátem nebo azathioprinem jako udržovací léčba.

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

Pokud se pacient se SLE převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní injekce se musí podat 1 až 4 týdny po poslední intravenózní dávce (viz bod 5.2).

Lupusová nefritida

Pokud se pacient s lupusovou nefritidou převádí z intravenózního podání přípravku Benlysta na subkutánní podání, první subkutánní dávka 200 mg se doporučuje podat 1 až 2 týdny po poslední intravenózní dávce. K převedení může dojít kdykoli po dokončení prvních 2 intravenózních dávek (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší osoby

Údaje týkající se pacientů ≥ 65 let jsou omezené (viz bod 5.1). U starších pacientů se má přípravek Benlysta používat s opatrností. Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Belimumab byl hodnocen u omezeného počtu pacientů se SLE s poruchou renálních funkcí. Na základě dostupných informací není u pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování. Vzhledem k nedostatku údajů je však nutné u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní studie s přípravkem Benlysta. Není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

SLE

Doporučený dávkovací režim přípravku Benlysta u dětí ve věku 5 let a starších je 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podaného intravenózně u dětí mladších než 5 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Lupusová nefritida

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podaného intravenózně u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Benlysta se podává intravenózně pomocí infuze a před podáním se musí rekonstituovat a naředit. Další informace týkající se rekonstituce, ředění a uchovávání léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Přípravek Benlysta se musí podávat pomocí infuze po dobu 1 hodiny.

Přípravek Benlysta se nesmí podávat formou intravenózního bolusu.

Pokud se u pacienta rozvinou příznaky reakce na infuzi, je možné rychlost infuze zpomalit, nebo infuzi přerušit. Pokud se u pacientů objeví potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky, musí se infuze okamžitě ukončit (viz body 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Přípravek Benlysta nebyl hodnocen u následujících dospělých a pediatrických skupin pacientů a není doporučen u:

- těžkého aktivního postižení centrálního nervového systému při lupusu (viz bod 5.1);
- HIV;
- pacientů s anamnézou nebo právě probíhající hepatitidou B nebo C;
- hypogamaglobulinemie (IgG < 400 mg/dl) nebo deficiencie IgA (IgA < 10 mg/dl);
- pacientů s anamnézou orgánové transplantace nebo transplantace hematopoetických kmenových buněk/kostní dřeně nebo transplantace ledvin.

Společné užití s léčbou cílenou na B-lymfocyty

Současné podání rituximabu s přípravkem Benlysta u pacientů se SLE není podpořeno dostupnými daty (viz bod 5.1). Pokud je přípravek Benlysta podáván společně s další léčbou cílenou na B-lymfocyty, je třeba postupovat s opatrností.

Reakce na infuzi a hypersenzitivita

Podávání přípravku Benlysta může vést k hypersenzitivním reakcím a reakci na infuzi, které mohou být závažné a fatální. V případě závažných reakcí je nutné podávání přípravku Benlysta ukončit a podat vhodnou léčbu (viz bod 4.2). Riziko hypersenzitivních reakcí je největší u prvních dvou infuzí; avšak před podáním každé infuze musí být riziko zváženo. Pacienti s anamnézou polyvalentní alergie na léčiva nebo s významnou hypersenzitivitou mohou mít zvýšené riziko.

Před podáním infuze přípravu Benlysta lze podat premedikaci, která zahrnuje antihistaminikum s antipyretikem nebo bez něho. Není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možné říci, zda premedikace snižuje četnost nebo závažnost infuzních reakcí.

V klinických studiích se závažné reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce objevovaly přibližně u 0,9 % dospělých pacientů a zahrnovaly anafylaktickou reakci, bradykardii, hypotenzi, angioedém a dyspnoi. Reakce na infuzi se objevovaly častěji během prvních dvou infuzí a měly tendenci ke zmírňování během následujících infuzí (viz bod 4.8). Několik hodin po podání infuze byl u pacientů hlášen vývoj příznaků akutní hypersenzitivity. Byly zaznamenány rekurentní klinicky závažné reakce po příslušném úvodním zaléčení příznaků (viz body 4.2 a 4.8). Proto se musí přípravek Benlysta podávat v prostředí, kde je vybavení ke zvládnutí takových reakcí okamžitě k dispozici. Vzhledem k možnosti opožděného nástupu hypersenzitivní reakce je doporučeno, aby pacienti po podání alespoň prvních dvou infuzí setrvali pod lékařským dohledem po delší dobu (po dobu několika hodin). Pacienti musí být poučeni, že hypersenzitivní reakce jsou možné v den infuze nebo několik dnů po infuzi, a mají být informováni o možných známkách a příznacích a možnosti návratu reakce. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakýkoli z těchto příznaků. Příbalová informace musí být pacientovi poskytnuta při každém podání přípravku Benlysta (viz bod 4.2).

Byly pozorovány také neakutní hypersenzitivní reakce opožděného typu, které zahrnovaly příznaky jako vyrážka, nauzea, únava, myalgie, bolest hlavy a otok obličeje.

Infekce

Mechanismus účinku belimumabu může zvyšovat riziko rozvoje infekcí u dospělých a dětí s lupusem, včetně oportunních infekcí, a mladší děti mohou být vystaveny zvýšenému riziku. V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt závažných infekcí stejný napříč skupinami, kde se podával přípravek Benlysta i ve skupinách s placebem; avšak ve srovnání s placebem se u pacientů užívajících přípravek Benlysta častěji vyskytovaly fatální infekce (např. pneumonie a sepse) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Benlysta je třeba zvážit očkování proti pneumokokům. Léčba přípravkem Benlysta nesmí být zahájena u pacientů s aktivními závažnými infekcemi (včetně závažných chronických infekcí). Při rozhodování, zda použít přípravek Benlysta u pacientů s anamnézou rekurentní infekce, má lékař postupovat s opatrností a pečlivě posoudit, zda očekávaný přínos léčby převáží možná rizika. Lékaři musí pacientům doporučit, aby při vzniku infekcí kontaktovali zdravotnické zařízení. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji infekce během léčby přípravkem Benlysta, musí být pečlivě sledováni a má být pečlivě zváženo přerušení imunosupresivní léčby včetně léčby přípravkem Benlysta až do zvládnutí infekce. Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.

Deprese a sebevražednost

V kontrolovaných klinických studiích s intravenózním a subkutánním podáním byly hlášeny psychiatrické poruchy (deprese, sebevražedné myšlenky a chování včetně sebevražd) častěji u pacientů dostávajících přípravek Benlysta (viz bod 4.8). Lékaři mají před léčbou přípravkem Benlysta posoudit riziko deprese a sebevraždy a vzít při tom v úvahu pacientovu anamnézu a současný psychický stav a monitorovat pacienta i během léčby. Lékaři musí pacienta (a pečující osobu, je-li to vhodné) poučit, aby kontaktoval svého lékaře při jakémkoli novém psychickém příznaku nebo při zhoršení stávajícího. U pacientů, u nichž se takové příznaky objeví, je nutno zvážit ukončení léčby.

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Benlysta byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o znamkách a příznacích SJS a TEN a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, musí být léčba přípravkem Benlysta okamžitě ukončena a je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při používání přípravku Benlysta rozvinul SJS nebo TEN, léčba přípravkem Benlysta nesmí být u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři musí zvláště pozorně sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy a příznaky). Pacienta je třeba monitorovat z hlediska možného výskytu těchto nových příznaků nebo jejich zhoršení a pokud se vyskytnou, musí být pacient odeslán k neurologovi, aby použil správné diagnostické metody pro PML dle klinické indikace. Je-li podezření na PML, je nutno přerušit podávání imunosupresivní léčby, včetně přípravku Benlysta, dokud není PML vyloučena. Pokud se PML potvrdí, musí být imunosupresivní léčba, včetně přípravku Benlysta, přerušena.

Imunizace

Třicet dnů před podáním přípravku Benlysta ani společně s léčbou přípravkem Benlysta se nemají podávat živé očkovací látky, protože klinická bezpečnost tohoto podávání nebyla zatím stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce z osob, které byly očkovány živou očkovací látkou, na pacienty dostávající přípravek Benlysta.

Vzhledem k mechanismu účinku může belimumab ovlivňovat odpověď na imunizaci. Nicméně, v malé studii hodnotící reakce na 23valentní pneumokokovou vakcínu byly celkové imunitní odpovědi na různé sérotypy podobné u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta, ve srovnání s těmi, kterým byla podávána standardní imunosupresivní terapie v době očkování. Nejsou k dispozici dostatečné údaje, ze kterých by bylo možné vyvodit závěry týkající se odpovědi na jiné očkovací látky.

Omezené údaje naznačují, že přípravek Benlysta významně neovlivňuje schopnost udržet protektivní imunitní odpověď na imunizaci, která byla provedena před podáváním přípravku Benlysta. V jedné podstudii bylo u malé skupiny pacientů, kteří byli již dříve očkovaní proti tetanu, pneumokoku nebo chřipce, prokázáno, že si udrželi protektivní titry protilátek i po léčbě přípravkem Benlysta.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Imunomodulační léčivé přípravky, včetně přípravku Benlysta, mohou zvyšovat riziko maligního onemocnění. Pokud je zvažována léčba přípravkem Benlysta u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo pokud se zvažuje pokračování v léčbě pacientů, u kterých se rozvinulo maligní onemocnění, je třeba postupovat s opatrností. Pacienti s maligním onemocněním v průběhu posledních 5 let nebyli ve studiích hodnoceni, s výjimkou bazocelulárního nebo dlaždicobuněčného karcinomu kůže nebo karcinomu cervixu, který byl zcela odstraněn nebo adekvátně léčen.

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2), který může způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Protože se však přípravek Benlysta prášek pro koncentrát ředí v infuzním roztoku,

který obsahuje sodík, je třeba tuto skutečnost vzít v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Tvorba některých enzymů CYP450 je potlačována zvýšenou hladinou určitých cytokinů během chronického zánětu. Není známo, zda by belimumab mohl být nepřímým modulátorem takovýchto cytokinů. Není možné vyloučit riziko nepřímé redukce aktivity CYP belimumabem. Při zahájení nebo přerušení léčby belimumabem je třeba zvážit terapeutické sledování u pacientů léčených substráty CYP s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka individuálně upravena (např. warfarin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Benlysta a po dobu nejméně 4 měsíců od ukončení léčby užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se užití přípravku Benlysta u těhotných žen. Kromě očekávaného farmakologického účinku, tj. snížení počtu B-lymfocytů, neukazovaly studie na zvířatech u opic na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Benlysta se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Benlysta vylučuje do mateřského mléka, nebo zda se po požití systémově vstřebává. Belimumab byl však detekován v mléku samic opic, kterým byl podáván v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny.

Vzhledem k tomu, že se mateřské protilátky (IgG) vylučují do mateřského mléka, doporučuje se, aby se při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Benlysta, vzal v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se účinků belimumabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Účinky na samčí ani samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologie belimumabu se žádné závažné účinky na tyto činnosti neočekávají. Při posuzování schopnosti pacienta provádět úkony, které vyžadují rozhodování, motorické nebo kognitivní schopnosti, je doporučeno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Benlysta.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu u dospělých

Bezpečnost belimumabu u pacientů se SLE byla hodnocena ve třech předregistračních placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním a jedné následné regionální placebem kontrolované intravenózní studii, jedné placebem kontrolované studii se subkutánním podáním a dvou

postmarketingových placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním; bezpečnost přípravku u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla hodnocena v jedné placebem kontrolované studii intravenózního podání.

Údaje popsané v tabulce níže odrážejí expozici u 674 pacientů se SLE ze tří předregistračních klinických studií a u 470 pacientů z následné placebem kontrolované studie, jimž byl přípravek Benlysta podáván intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní po dobu až 52 týdnů), a 556 pacientů se SLE vystavených expozici subkutánnímu podání přípravku Benlysta (200 mg jednou týdně po dobu až 52 týdnů). Níže uvedené bezpečnostní údaje zahrnují u některých pacientů se SLE i údaje po 52. týdnu. Tyto údaje odrážejí dodatečnou expozici 224 pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří přípravek Benlysta dostávali intravenózně (10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu až 104 týdnů). Jsou zahrnuty i údaje z post-marketingových hlášení.

Většina pacientů dostávala rovněž současně jeden nebo více z následujících léků k léčbě SLE: kortikosteroidy, imunomodulační léčivé přípravky, antimalarika, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky.

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 84 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 87 % pacientů léčených placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (≥ 5 % pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem ≥ 1 % vyšším než u placeba) byla nazofaryngitida. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 7 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 8 % u pacientů léčených placebem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 % pacientů s aktivní lupusovou nefritidou léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou) byly infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a herpes zoster. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 12,9 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 12,9 % u pacientů léčených placebem.

Závažné kožní reakce: v souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle jejich četnosti. Kategorie četností jsou následující:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle jejich klesající závažnosti. Uvedené frekvence jsou nejvyšší pozorované pro jakoukoli z lékových forem.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace ¹	Velmi časté	Bakteriální infekce, např. bronchitida, infekce močových cest
	Časté	Virová gastroenteritida, faryngitida, nazofaryngitida, virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce ²
	Méně časté	Anafylaktická reakce
	Vzácné	Reakce opožděného typu, neakutní hypersenzitivní reakce
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese

	Méně časté	Sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Reakce v místě vpichu ³ , kopřivka, vyrážka
	Méně časté	Angioedém
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí ² , pyrexie

¹ Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.

² „Hypersenzitivní reakce“ pokrývají skupinu pojmů včetně anafylaxe a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně hypotenze, angioedému, kopřivky nebo jiné vyrážky, svědění a dyspnoe. „Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí“ pokrývají skupinu pojmů a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně bradykardie, myalgie, bolesti hlavy, vyrážky, kopřivky, pyrexie, hypotenze, hypertenze, závratí a arthralgie. Vzhledem k překrývání subjektivních a objektivních příznaků není možné ve všech případech přesně rozlišit hypersenzitivní reakce a systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.

³ Týká se pouze subkutánního podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedená data jsou shromážděna ze tří před-registračních klinických studií s intravenózním podáním (pouze intravenózní dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti) a klinických studií se subkutánním podáním. „Infekce“ a „Psychiatrické poruchy“ zahrnují také údaje z postmarketingové studie.

Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivita: Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivní reakce byly obecně pozorovány v den podání, ale akutní hypersenzitivní reakce se mohou objevit i několik dní po podání. Pacienti s anamnézou více lékových alergií nebo významných hypersenzitivních reakcí mohou být ve zvýšeném riziku.

Incidence reakcí souvisejících s infuzí a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po podání infuze, byla 12 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 10 % ve skupině dostávající placebo, přičemž u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 0,3 % pacientů s placebem bylo nutné trvalé přerušení léčby.

Infekce: Celková incidence infekcí v předregistračních studiích SLE s intravenózním a subkutánním podáním byla 63 % v obou skupinách, jak s přípravkem Benlysta tak s placebem. Infekce, které se objevovaly u nejméně 3 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a s nejméně o 1 % vyšší četností než u pacientů dostávajících placebo, byly virová infekce horních cest dýchacích, bronchitida a bakteriální infekce močových cest. Závažné infekce se objevovaly u 5 % pacientů v obou skupinách léčených přípravkem Benlysta nebo placebem; závažné oportunní infekce představovaly 0,4 %, respektive 0 %. Infekce, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 0,7 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 1,5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Některé infekce byly závažné nebo fatální.

Informace o infekcích pozorovaných u pediatrických pacientů se SLE viz odstavec Pediatrická populace níže.

Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou byla pacientům podávána standardní základní léčba (viz bod 5.1), přičemž celková incidence infekcí u pacientů, jimž byl podáván přípravek Benlysta, byla 82 % oproti 76 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Závažné infekce se objevily u 13,8 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 17,0 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Fatální infekce se

objevily u 0,9 % (2/224) pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 0,9 % (2/224) pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V randomizované, dvojité zaslepené, 52týdenní, postmarketingové bezpečnostní studii SLE (BEL115467), která hodnotila mortalitu a specifické nežádoucí účinky u dospělých, se závažné infekce vyskytly u 3,7 % pacientů užívajících přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) oproti 4,1 % pacientů užívajících placebo. Fatální infekce (např. pneumonie a sepse) se však vyskytly u 0,45 % (9/2002) pacientů léčených přípravkem Benlysta proti 0,15 % (3/2001) pacientů užívajících placebo, zatímco výskyt mortality ze všech příčin byl 0,50 % (10/2002) proti 0,40 % (8/2001). Většina fatálních infekcí byla pozorována během prvních 20 týdnů léčby přípravkem Benlysta.

Psychiatrické poruchy: V předregistračních klinických studiích SLE s intravenózním podáním byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,2 % (8/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,4 % (3/675) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,6 % (4/674) pacientů dostávajících přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti a u 0,3 % (2/675) pacientů dostávajících placebo. U pacientů léčených přípravkem Benlysta se vyskytly 2 sebevraždy (včetně jedné u pacienta dostávajícího přípravek Benlysta 1 mg/kg tělesné hmotnosti).

V kontrolované postmarketingové studii SLE byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,0 % (20/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 0,3 % (6/2 001) pacientů dostávajících placebo. Těžká deprese byla hlášena u 0,3 % (7/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u < 0,1 % (1/2 001) pacientů dostávajících placebo. Celková incidence závažných sebevražedných myšlenek nebo chování nebo sebepoškozování bez sebevražedného úmyslu byla 0,7 % (15/2 002) u pacientů dostávajících přípravek Benlysta a 0,2 % (5/2 001) ve skupině s placebem. V žádné skupině nebyla hlášena sebevražda.

Výše uvedené intravenózní studie SLE nevyklučovaly pacienty s anamnézou psychiatrických poruch.

V klinické studii SLE se subkutánním podáním, která vyloučila pacienty s anamnézou psychiatrických poruch, byly závažné psychiatrické poruchy hlášeny u 0,2 % (1/556) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a nebyly hlášeny u žádného pacienta dostávajícího placebo. V žádné ze skupin nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s depresí nebo sebevraždou.

Leukopenie: Incidence leukopenie, hlášené jako nežádoucí účinek u pacientů se SLE, byla 3 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 2 % ve skupině, které bylo podáváno placebo.

Gastrointestinální poruchy: U obézních pacientů [Body mass index (BMI) > 30 kg/m²] se SLE léčených intravenózně podávaným přípravkem Benlysta byl hlášený vyšší výskyt nauzey, zvracení a průjmu ve srovnání s placebem a ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (BMI ≥ 18,5 až ≤ 30 kg/m²). Žádný z těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků u obézních pacientů nebyl závažný.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na jedné studii se subkutánním podáním a jedné studii s intravenózním podáním.

V 52týdenní otevřené studii, ve které 25 pediatrických pacientů (ve věku 10 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta subkutánně ve srovnatelné expozici jako dospělí (200 mg ve stanoveném dávkovacím intervalu založeném na tělesné hmotnosti), byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů, kterým byl podán přípravek Benlysta subkutánně v souladu se známým bezpečnostním profilem belimumabu.

V 52týdenní placebem kontrolované studii, v níž 53 pacientů (ve věku 6 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně ve dnech 0, 14 a 28 a poté každých 28 dní spolu se současnou léčbou), nebyly u pediatrické populace ve věku 12 let a starší (n = 43) pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. Údaje o bezpečnosti u dětí mladších 12 let (n = 10) jsou omezené.

Infekce

Skupina ve věku 5 až 11 let: infekce byly hlášeny u 8/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/3 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 1/10 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 2/3 pacientů dostávajících placebo (viz bod 4.4).

Skupina ve věku 12 až 17 let: infekce byly hlášeny u 22/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 25/37 pacientů dostávajících placebo a závažné infekce byly hlášeny u 3/43 pacientů léčených intravenózně přípravkem Benlysta a 3/37 pacientů dostávajících placebo. V otevřené prodloužené fázi se vyskytla jedna fatální infekce u pacienta léčeného intravenózně přípravkem Benlysta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Benlysta jsou omezené klinické zkušenosti. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s předávkováním byly shodné s nežádoucími účinky očekávanými u belimumabu.

U člověka po podání dvou dávek až 20 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infuzí v odstupu 21 dnů nedošlo ke zvýšení incidence nebo závažnosti nežádoucích účinků ve srovnání s dávkami 1, 4 nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

V případě neúmyslného předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat a pokud je to nutné, podat podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanismus účinku

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 λ , specifická pro solubilní aktivační protein lidských B-lymfocytů (BLyS, rovněž nazývaný BAFF a TNFSF13B). Belimumab blokuje vazbu solubilního BLyS, faktoru přežití B-lymfocytů, na jeho receptory na B-lymfocytech. Belimumab se neváže na B-lymfocyty přímo, ale prostřednictvím vazby BLyS inhibuje přežití B-lymfocytů, včetně autoreaktivních B-lymfocytů a snižuje diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky produkující imunoglobuliny.

Hladiny BLyS jsou zvýšené u pacientů se SLE a dalšími autoimunitními onemocněními. Existuje souvislost mezi plazmatickými hladinami BLyS a aktivitou SLE. Relativní podíl hladin BLyS na patofyziologii SLE není zatím úplně objasněný.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích, kdy byl přípravek Benlysta podáván intravenózně, byly pozorovány změny biologických markerů. U dospělých pacientů se SLE s hypergamaglobulinémií byla pozorována normalizace hladin IgG do 52. týdne u 49 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a u 20 % pacientů dostávajících placebo.

U pacientů se SLE s pozitivními protilátkami anti-dsDNA došlo u 16 % pacientů léčených přípravkem Benlysta ke konverzi na anti-dsDNA negativní do 52. týdne ve srovnání se 7 % pacientů dostávajících placebo.

U pacientů se SLE s nízkými hladinami komplementu byla normalizace C3 a C4 do 52. týdne pozorována u 38 % a 44 % pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 17 % a 18 % pacientů dostávajících placebo.

Z antifosfolipidových protilátek byly hodnoceny pouze protilátky proti kardiolipinu. V 52. týdnu bylo u IgA protilátek proti kardiolipinu pozorováno 37% snížení ($p = 0,0003$), u IgG protilátek proti kardiolipinu 26% snížení ($p = 0,0324$) a u IgM protilátek proti kardiolipinu 25% snížení ($p = \text{NS}, 0,46$).

Změny B-lymfocytů (včetně naivních, paměťových a aktivovaných B-lymfocytů a plazmatických buněk) a hladiny IgG, vyskytující se u pacientů se SLE při probíhající intravenózní léčbě belimumabem, byly sledovány v dlouhodobé nekontrolované pokračovací studii. Po léčbě trvající 7 a půl roku (včetně 72týdenní úvodní studie) byl pozorován významný a trvalý pokles různých subpopulací B-lymfocytů vedoucí k 87% snížení mediánu naivních B buněk, 67% snížení mediánu paměťových B buněk, 99% snížení mediánu aktivovaných B buněk a k 92% snížení mediánu plazmatických buněk po více než 7leté léčbě. Po přibližně 7 letech bylo pozorováno 28% snížení mediánu hladin IgG, u 1,6 % subjektů s poklesem hladin IgG pod 400 mg/dl. Hlášený výskyt nežádoucích účinků byl v průběhu studie celkově stabilní nebo klesal.

U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou, kteří podstoupili léčbu přípravkem Benlysta (10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně) nebo placebem, došlo ke zvýšení hladiny IgG v séru, což bylo spojeno se sníženou proteinurií. V porovnání s placebem byl ve skupině léčené přípravkem Benlysta zaznamenán menší nárůst hladiny IgG v séru, což se s ohledem na známý mechanismus působení belimumabu očekávalo. Ve 104. týdnu byl střední procentuální nárůst hladiny IgG oproti výchozímu stavu 17 % u přípravku Benlysta a 37 % u placeba. Pozorovaný pokles hladiny autoprotilátek, nárůst komplementu a pokles celkového počtu cirkulujících B-lymfocytů a subpopulací B-lymfocytů byl konzistentní se studiemi SLE.

V jedné intravenózní studii s pediatrickými pacienty se SLE (ve věku 6 až 17 let) byly farmakodynamické odpovědi konzistentní s údaji dospělých.

Imunogenita

Citlivost testu na neutralizační protilátky a nespecifické protilátky proti léku (ADA, anti-drug antibody) je limitovaná přítomností léčivé látky ve shromážděných vzorcích. Skutečný výskyt neutralizačních protilátek a nespecifických protilátek proti léku ve studijní populaci proto není znám. Ve dvou studiích SLE fáze III u dospělých byli na přetrvávající přítomnost protilátek proti belimumabu testováni pozitivně 4 pacienti z 563 (0,7 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti a 27 pacientů z 559 (4,8 %) ve skupině dostávající dávku 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Mezi subjekty ve studiích SLE fáze III, u kterých přetrvávala pozitivita protilátek, prodělal infuzní reakci v den podání dávky 1 subjekt z 10 (10 %) ve skupině s placebem, 2 subjekty z 27 (7 %) ve skupině s dávkou 1 mg/kg tělesné hmotnosti a 1 subjekt ze 4 (25 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Všechny tyto reakce na infuzi byly nezávažné, nebo mírně a středně závažné. U několika pacientů s ADA byly hlášeny závažné/těžké nežádoucí účinky. Výskyt infuzních reakcí mezi subjekty s přetrvávající pozitivitou protilátek byl srovnatelný s výskytem u ADA negativních pacientů: 75/552 (14 %) ve skupině s placebem, 78/523 (15 %) ve skupině s dávkou 1 mg/kg tělesné hmotnosti a 83/559 (15 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Ve studii zabývající se lupusovou nefritidou, v níž byl 224 dospělým pacientům intravenózně podáván přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti, nebyla zaznamenána přítomnost žádných protilátek proti belimumabu.

V jedné intravenózní studii u pediatrických pacientů se SLE ve věku 6 až 17 let ($n = 53$) se u žádného pacienta nevyvinuly protilátky proti belimumabu.

Klinická účinnost a bezpečnost

SLE

Intravenózní infuze u dospělých

Účinnost intravenózně podávaného přípravku Benlysta byla hodnocena ve 2 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u 1 684 pacientů s klinickou diagnózou SLE stanovenou podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology (ACR). Pacienti měli aktivní SLE definovaný jako SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) skóre ≥ 6 a pozitivními výsledky testu na antinukleární protilátky (ANA) při screeningovém vyšetření (titr ANA $\geq 1:80$ a/nebo pozitivní anti-dsDNA [≥ 30 jednotek/ml]). Pacienti dostávali stabilní režim léčby SLE, který sestával z kortikosteroidů, antimalarik, NSAID nebo dalších imunosupresiv a to samotných nebo v kombinaci. Tyto dvě studie byly designově podobné s jediným rozdílem: BLISS-76 byla 76týdenní studie a BLISS-52 byla 52týdenní studie. V obou studiích byl primární koncový parametr hodnocen v 52 týdnech.

Pacienti, kteří měli závažnou formu aktivní lupusové nefritidy, a pacienti, kteří měli závažné aktivní postižení centrálního nervového systému (CNS) při lupusu, byli ze studií vyloučeni.

Studie BLISS-76 byla primárně prováděna v Severní Americe a západní Evropě. Základní léčivé přípravky zahrnovaly kortikosteroidy (76 %; $> 7,5$ mg/den 46 %), imunosupresiva (56 %) a antimalarika (63 %).

Studie BLISS-52 byla primárně prováděna v Jižní Americe, východní Evropě, Asii a Austrálii. Základní léčivé přípravky zahrnovaly kortikosteroidy (96 %; $> 7,5$ mg/den 69 %), imunosupresiva (42 %) a antimalarika (67 %).

Na počátku léčby mělo 52 % pacientů vysokou aktivitu onemocnění (SELENA-SLEDAI skóre ≥ 10), 59 % pacientů mělo postižení kůže a sliznic, 60 % pacientů muskuloskeletální postižení, 16 % hematologické, 11 % renální a 9 % vaskulární postižení (BILAG A nebo B na počátku léčby).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl kompozitní cílový parametr (SLE Responder Index), který definoval odpověď jako splnění všech následujících kritérií v 52. týdnu ve srovnání s počátkem léčby:

- ≥ 4 bodové snížení SELENA-SLEDAI skóre a
- žádné nové postižení orgánového systému podle skóre BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) nebo 2 nová orgánová postižení podle skóre BILAG B a
- bez zhoršení ($< 0,30$ bodu zvýšení) podle PGA skóre (Physician's Global Assessment).

SLE Responder Index hodnotí zlepšení týkající se aktivity onemocnění SLE, bez zhoršení v jakémkoli orgánovém systému nebo celkového zdravotního stavu pacienta.

Tabulka 1: Výskyt odpovědi v 52. týdnu

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 a BLISS-52 souhrnně	
	Placebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Placebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Placebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
Odpověď						

SLE responder index	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Pozorovaný rozdíl oproti placebu		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95% CI) oproti placebu		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Jednotlivé komponenty SLE responder index						
Procento pacientů se snížením v SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Všichni pacienti dostávali standardní léčbu.

V souhrnné analýze těchto dvou studií bylo procento pacientů dostávajících prednison v dávce $> 7,5$ mg/den (nebo její ekvivalent) na počátku léčby, jejichž průměrná dávka kortikosteroidů byla snížena alespoň o 25 % na dávku odpovídající dávce prednisonu $< 7,5$ mg/den od 40. do 52. týdne, následující: 17,9 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 12,3 % ve skupině dostávající placebo (p = 0,0451).

Vzplanutí SLE bylo definováno pomocí modifikovaného indexu vzplanutí SLE (SELENA-SLEDAI. SLE Flare Index). Medián doby do prvního vzplanutí byl v souhrnné skupině dostávající přípravek Benlysta prodloužen ve srovnání se skupinou, které bylo podáno placebo (110 oproti 84 dnům, poměr rizik = 0,84; p = 0,012). Závažná vzplanutí onemocnění byla během 52 týdnů hodnocení pozorována u 15,6 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání s 23,7 % pacientů ve skupině s placebem (pozorovaný léčebný rozdíl = -8,1 %; poměr rizik = 0,64; p = 0,0011).

Přípravek Benlysta vykazoval v souhrnné analýze ve srovnání s placebem zlepšení týkající se únavy hodnocené podle škály FACIT-Fatigue. Průměrná korigovaná změna skóre v 52. týdnu od výchozích hodnot byla významně vyšší ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s placebem (4,70 oproti 2,46; p = 0,0006).

Analýzy primárního koncového parametru s jednou a více proměnnými v předem definovaných podskupinách prokázaly, že větší prospěch z léčby byl pozorovaný u pacientů s počáteční vyšší aktivitou onemocnění, včetně pacientů se skóre SELENA-SLEDAI ≥ 10 , nebo pacientů dostávajících kortikosteroidy ke kontrole jejich onemocnění nebo pacientů s nízkými hladinami komplementu.

Post-hoc analýza identifikovala lépe reagující podskupinu jako ty pacienty, kteří měli nízkou hladinu komplementu a pozitivní protilátky anti-dsDNA v úvodu léčby, viz Tabulka 2, zobrazující výsledky tohoto příkladu skupiny s vyšší aktivitou onemocnění. Z těchto pacientů mělo 64,5 % SELENA-SLEDAI skóre ≥ 10 v úvodu léčby.

Tabulka 2: Pacienti s nízkou hladinou komplementu a pozitivními protilátkami anti-dsDNA v úvodu léčby

Podskupina	Anti-dsDNA pozitivita a nízká hladina komplementu	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
Souhrnné údaje ze studií BLISS-76 a BLISS-52		
Výskyt odpovědi SRI v 52. týdnu (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		19,8
Výskyt odpovědi SRI (kromě změn komplementu a anti-dsDNA) v 52. týdnu (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		17,3
Závažná vzplanutí onemocnění během 52 týdnů	29,6	19,0
Pacienti se závažným vzplanutím onemocnění (%)		10,6
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%) Doba do závažného vzplanutí onemocnění [poměr rizik (95% CI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Snížení dávky prednisonu o ≥ 25 % od výchozích hodnot na $\leq 7,5$ mg/den v období mezi 40. a 52. týdnem ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		6,3
Zlepšení ve skóre FACIT-fatigue v 52. týdnu od výchozích hodnot (průměr)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (medián rozdíl)		2,21
Pouze studie BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Výskyt odpovědi SRI v 76. týdnu (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)		12,1

¹ Mezi pacienty s výchozí dávkou prednisonu > 7,5 mg/den.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta v kombinaci s jedním cyklem rituximabu byla hodnocena ve 104týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BLISS-BELIEVE) zahrnující 292 pacientů. Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů ve stavu kontroly onemocnění definovaným jako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu ≤ 5 mg/den v 52. týdnu. Toho bylo dosaženo u 19,4 % (n = 28/144) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem a u 16,7 % (n = 12/72) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyšší frekvence nežádoucích účinků (91,7 % vs. 87,5 %), závažných nežádoucích účinků (22,2 % vs. 13,9 %) a závažných infekcí (9,0 % vs. 2,8 %) byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem.

Lupusová nefritida

Z výše popsaných studií SLE s intravenózním podáním byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu; 11 % pacientů mělo nicméně na počátku léčby renální postižení (na základě hodnocení BILAG A nebo B). U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla provedena následující studie.

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní byla hodnocena ve 104týdenní randomizované (1:1), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BEL114054) na 448 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou. Pacienti měli při screeningu klinickou diagnózu SLE stanovenou podle klasifikačních kritérií ACR, biopsicky potvrzenou lupusovou nefritidu třídy III, IV a/nebo V s aktivním onemocněním ledvin, která vyžadovala standardní léčbu. Standardní léčba sestávala z kortikosteroidů, 0–3 intravenózních podání methylprednisolonu (500–1 000 mg na dávku), po nichž následoval perorálně podávaný prednison 0,5–1 mg/kg/den při celkové denní dávce ≤ 60 mg/den, jež byla do 24. týdne postupně snížena na ≤ 10 mg/den, spolu s:

- mofetil-mykofenolátem 1–3 g/den perorálně nebo natrium-mykofenolátem 720–2 160 mg/den perorálně jako indukční a udržovací léčba, nebo
- cyklofosfamidem 500 mg intravenózně každé 2 týdny v 6 infuzích jako indukční léčba následovaná udržovací léčbou s azathioprinem podávaným perorálně s cílovou dávkou 2 mg/kg/den.

Tato studie byla provedena v Asii, Severní Americe, Jižní Americe a v Evropě. Střední věk pacientů byl 31 let (rozmezí: 18 až 77 let); většina (88 %) byly ženy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo dosažení primární účinné renální odpovědi (Primary Efficacy Renal Response – PERR) ve 104. týdnu, která byla definována jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: poměr proteinu/kreatininu v moči (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím.

K hlavním sekundárním cílovým parametrům patřily:

- Dosažení úplné renální odpovědi (Complete Renal Response – CRR) definované jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím.
- Dosažení PERR v 52. týdnu
- Doba do renální příhody či souvisejícího úmrtí (renální příhoda je definována jako první příhoda ledvinového onemocnění v konečném stadiu, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zhoršení renálního postižení (definované jako zvýšená proteinurie a/nebo zhoršení funkce ledvin), nebo podání protokolem nepovolené léčby související s ledvinovým onemocněním).

Pro cílové parametry PERR a CRR byli pacienti považováni za respondéry za předpokladu, že jim byla od 24. týdne léčba steroidy snížena na ≤ 10 mg/den. Pro účel těchto cílových parametrů byli pacienti, kteří léčbu ukončili předčasně, byla jim podána nepovolená medikace nebo ze studie předčasně vystoupili, považováni za non-respondéry.

Podíl pacientů, kteří dosáhli PERR ve 104. týdnu, byl signifikantně vyšší u pacientů léčených přípravkem Benlysta oproti placebo. Hlavní sekundární cílové parametry rovněž vykazaly u pacientů léčených přípravkem Benlysta podstatné zlepšení oproti placebo (Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky hodnocení účinnosti u dospělých pacientů s lupusovou nefritidou

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdíl oproti placebu	Odds ratio (OR) / poměr rizik (HR) oproti placebu (95% CI)	p- hodnota
Respondéři dosahující PERR ve 104. týdnu¹	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Složky PERR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující CRR ve 104. týdnu¹	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Složky CRR					
Poměr proteinu/kreatininu v moči ≤ 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Neselhání léčby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
Respondéři dosahující PERR v 52. týdnu¹	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí¹ Procento pacientů s příhodou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Doba do příhody (poměr rizik (95% CI))			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ Primární analýzou účinnosti bylo dosažení PERR ve 104. týdnu; do předem určené hierarchie testování bylo zahrnuto dosažení CRR ve 104. týdnu, PERR v 52. týdnu a doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí.

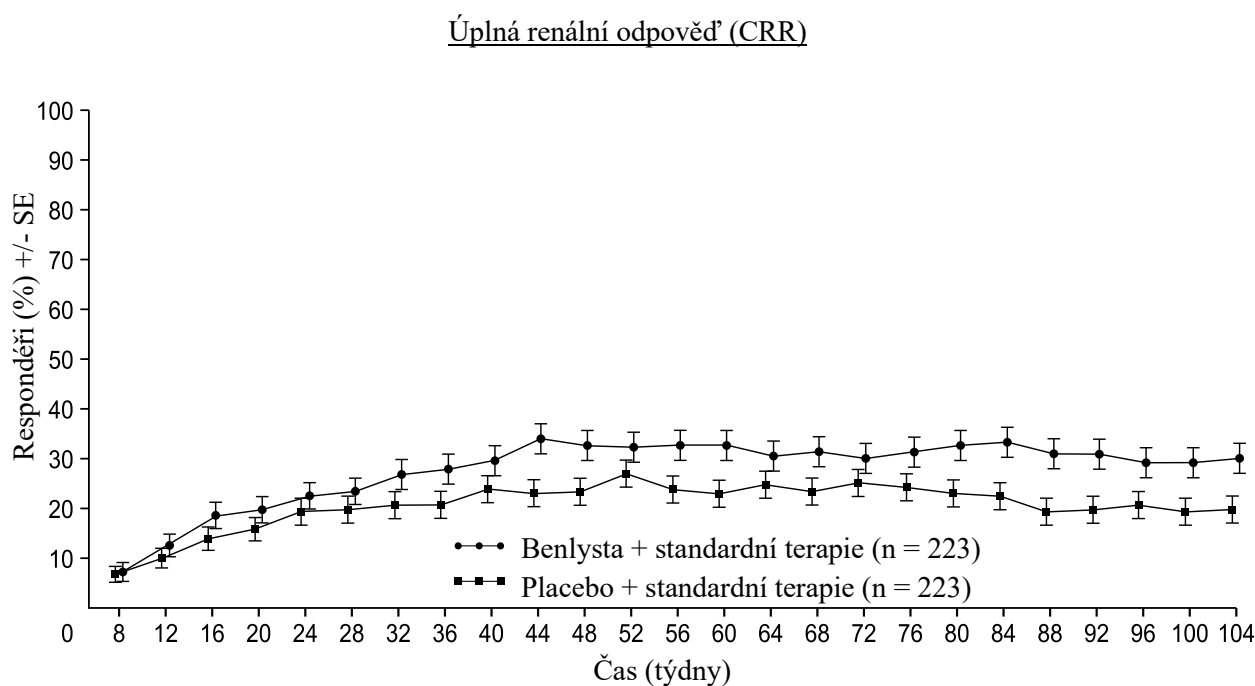
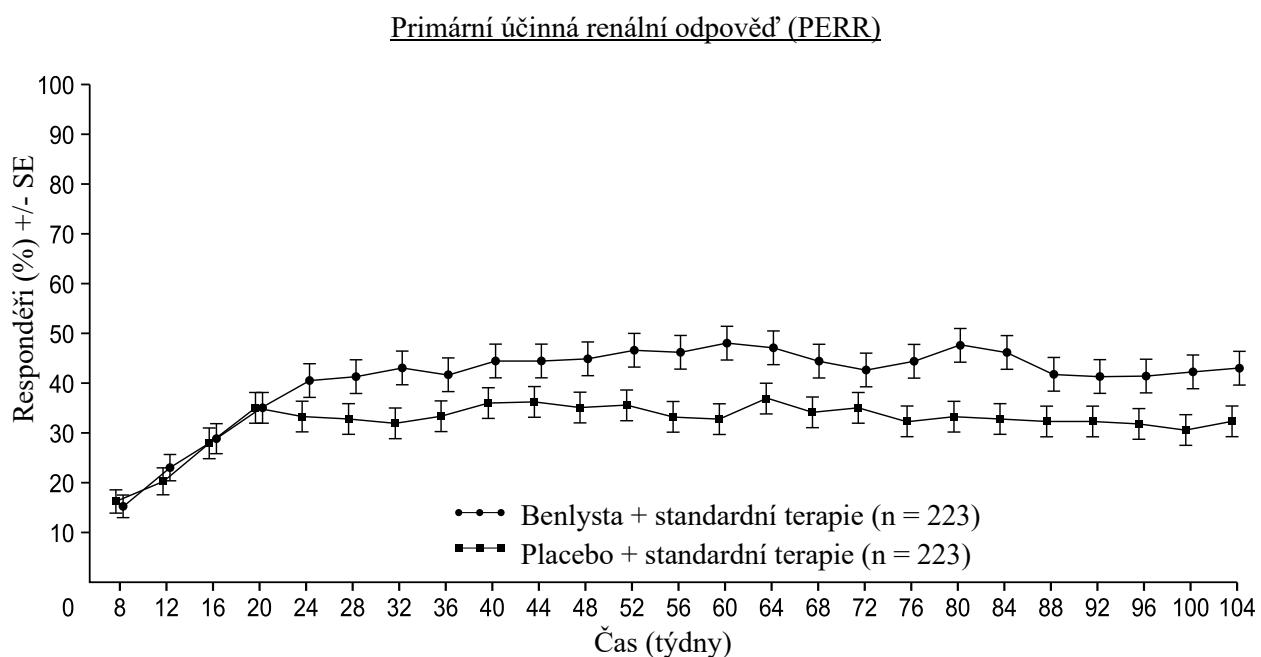
² Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

³ Selhání léčby: Pacienti, kteří užívali protokolem nepovolené léky.

Počínaje 24. týdnem dosáhlo PERR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento rozdíl v léčbě přetrvával až do 104. týdne. Počínaje 12. týdnem dosáhlo CRR

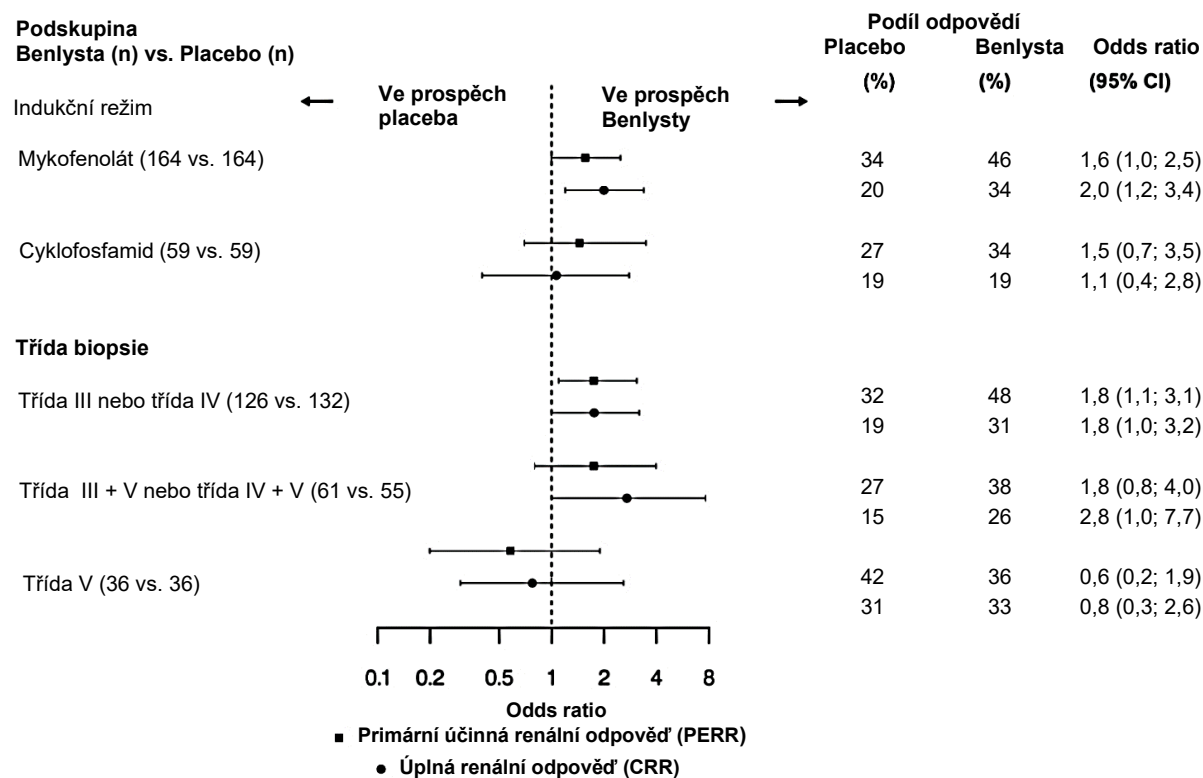
ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrval až do 104. týdne (Obrázek 1).

Obrázek 1. Výskyt odpovědi u dospělých s lupusovou nefritidou podle jednotlivých návštěv



V deskriptivní analýze podskupin byly zkoumány klíčové cílové parametry účinnosti (PERR a CRR) podle indukčního režimu (mykofenolát nebo cyklofosfamid) a třídy biopsie (třída III nebo IV, třída III + V nebo třída IV + V, nebo třída V) (Obrázek 2).

Obrázek 2. Poměr šancí (Odds ratio) PERR a CRR ve 104. týdnu v jednotlivých podskupinách



Věk a rasa

Věk

Ve studiích kontrolovaných placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let, kteří dostávali přípravek Benlysta intravenózně nebo subkutánně ve srovnání s celkovou populací; avšak počet pacientů ve věku ≥ 65 let (účinnost byla hodnocena u 62 pacientů a bezpečnosti u 219) není postačující ke stanovení, zda reagují odlišně než mladší pacienti.

Pacienti černé rasy

Přípravek Benlysta byl pacientům černé rasy se SLE podáván intravenózně v randomizované (2:1), dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní studii fáze III/IV (EMBARACE). Účinnost byla hodnocena u 448 pacientů. Podíl pacientů černé rasy, kteří dosáhli SRI-S2K odpovědi byl vyšší u pacientů, kterým byl podáván přípravek Benlysta, rozdíl však nebyl v porovnání s placebem statisticky významný. Avšak, v souladu s výsledky dalších studií, byl podíl SRI-S2K odpovědi u pacientů černé rasy s vysoce aktivním onemocněním (nízká hladina komplementu a pozitivní anti-dsDNA na začátku léčby, $n = 141$) 45,1 % u přípravku Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti oproti 24,0 % u placeba (odds ratio 3,00; 95% CI: 1,35, 6,68).

Pediatrická populace

SLE

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní studii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií ACR. Pacienti měli aktivní onemocnění SLE, definované jako skóre SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitivní autoprotilátky při screeningu, jak bylo popsáno ve studiích u dospělých. Pacienti byli na stabilním léčebném režimu SLE (standardní péče) a měli podobná kritéria pro zařazení jako studie u dospělých. Pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu, těžký aktivní lupus CNS, primární imunodeficienci, nedostatek IgA, akutní nebo chronické infekce vyžadující léčbu, byli ze studie vyloučeni. Studie byla provedena v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Medián věku pacientů byl 15 let (rozmezí 6 až 17 let). Ve skupině pacientů ve věku 5 až 11 let ($n = 13$) se skóre SELENA-SLEDAI

pohybovalo od 4 do 13, a ve skupině 12 až 17 let (n = 79) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 20. Většinu (94,6 %) pacientů tvořily dívky. Studie nebyla určena pro žádné statistické srovnání a všechna data jsou popisná.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl SLE Responder Index (SRI) v 52. týdnu, jak je popsáno v intravenózních studiích u dospělých. U pacientů dostávajících přípravek Benlysta byl vyšší podíl pediatrických pacientů, kteří dosáhli odpovědi SRI ve srovnání s placebem. Odpovědi na jednotlivé komponenty cílového parametru byly konzistentní s odpovědí SRI (tabulka 4).

Tabulka 4: Podíl pediatrických odpovědí v 52. týdnu

Odpověď¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) proti placebu		1,49 (0,64; 3,46)
Komponenty SLE Responder Indexu		
Procento pacientů se snížením SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) proti placebu		1,62 (0,69; 3,78)
Procento pacientů bez zhoršení BILAG indexu (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) proti placebu		1,96 (0,77; 4,97)
Procento pacientů bez zhoršení PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) proti placebu		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, u kterého chybělo základní hodnocení kterékoli z komponent (1 pro placebo).

U pacientů, u kterých došlo k závažnému vzplanutí, byl medián dne studie prvního závažného vzplanutí 150. den ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 113. den ve skupině s placebem. Závažné vzplanutí bylo pozorováno u 17 % ve skupině s přípravkem Benlysta ve srovnání s 35,0 % ve skupině s placebem během 52 týdnů sledování (pozorovaný rozdíl v léčbě = 18,0 %; poměr rizik = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). To bylo v souladu se zjištěními z intravenózních klinických studií u dospělých.

Na základě kritérií hodnocení odpovědi pro juvenilní SLE organizace Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) bylo prokázáno zlepšení u vyššího podílu pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Benlysta, ve srovnání s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5: Míra odezvy PRINTO/ACR v týdnu 52

	Podíl pacientů s alespoň 50% zlepšením jakýchkoli 2 z 5 komponent¹ a ne s více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %		Podíl pacientů s alespoň 30% zlepšením jakýchkoli 3 z 5 komponent¹ a ne s více než jedním zbývajícím zhoršením o více než 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpověď, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdíl oproti placebo		25,38		25,33
Poměr šancí (odds ratio) (95% CI) proti placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pět složek PRINTO/ACR představovalo procentuální změnu v 52. týdnu v Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI skóre, 24hodinové proteinurii a Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) skóre fyzické funkční domény.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózní farmakokinetické parametry shrnuté níže jsou založeny na odhadech populačních parametrů od 563 pacientů se SLE, kteří dostávali přípravek Benlysta v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dvou studiích fáze III.

Absorpce

Přípravek Benlysta se podává intravenózní infuzí. Maximální plazmatické koncentrace belimumabu byly obvykle pozorovány při ukončení podávání infuze nebo krátce po jejím podání. Maximální plazmatická koncentrace byla 313 µg/ml (rozmezí: 173 - 573 µg/ml) na základě simulace profilu koncentrace v čase za použití typických hodnot parametrů populačního farmakokinetického modelu.

Distribuce

Belimumab byl distribuován do tkání s distribučním objemem v rovnovážném stavu (Vss) přibližně 5 litrů.

Biotransformace

Belimumab je protein, jehož očekávanou metabolickou dráhou je degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny široce distribuovanými proteolytickými enzymy. Klasické studie biologické transformace nebyly provedeny.

Eliminace

Sérové koncentrace belimumabu klesaly biexponenciálním způsobem s distribučním poločasem 1,75 dne a terminálním poločasem 19,4 dne. Systémová clearance byla 215 ml/den (rozmezí: 69 - 622 ml/den).

Studie lupusové nefritidy

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 224 dospělých pacientů s lupusovou nefritidou, kteří dostávali intravenózně přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti (den 0, 14 a 28 a poté každých 28 dní až do 104. týdne). U pacientů s lupusovou nefritidou byla clearance belimumabu vzhledem k aktivitě onemocnění ledvin zpočátku vyšší než clearance pozorovaná ve studiích SLE, avšak po 24 týdnech léčby

a po zbývající dobu studie byly clearance a expozice belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospělých pacientů se SLE, kteří dostávali přípravek Benlysta 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Zvláštní populace

Pediatrická populace: Farmakokinetické parametry jsou založeny na odhadech individuálních parametrů z populační analýzy farmakokinetiky u 53 pacientů ze studie s pediatrickými pacienty se SLE. Po intravenózním podávání 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech byly expozice belimumabu podobné mezi pediatrickými a dospělými pacienty se SLE. Geometrický průměr C_{max} , C_{min} a hodnoty AUC v ustáleném stavu byly 305 µg/ml, 42 µg/ml a 2 569 den•µg/ml ve skupině ve věku 5 - 11 let a 317 µg/ml, 52 µg/ml a 3 126 den•µg/ml ve skupině ve věku 12 - 17 let a starších (n = 43).

Starší osoby: Přípravek Benlysta byl hodnocen u omezeného počtu starších pacientů. V celkové studijní populaci pacientů se SLE léčených intravenózně věk nijak neovlivňoval expozici belimumabu v této populační farmakokinetické analýze. Nicméně na základě podávání malému počtu subjektů ve věku 65 let a starších však vliv věku nelze zcela vyloučit.

Porucha funkce ledvin: Žádné specifické studie hodnotící účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Během klinického vývoje byl přípravek Benlysta hodnocen u pacientů se SLE a poruchou funkce ledvin (261 jedinců se středně těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu ≥ 30 a < 60 ml/min; 14 jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Snížení systémové clearance odhadnuté na základě populačního farmakokinetického modelování pro pacienty se středními hodnotami kategorií poruch funkce ledvin ve srovnání s pacienty s mediánem clearance kreatininu (79,9 ml/min) ve farmakokinetických populacích bylo 1,4 % u lehké poruchy funkce ledvin (75 ml/min), 11,7 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (45 ml/min) a 24,0 % u těžké poruchy funkce ledvin (22,5 ml/min). Ačkoli proteinurie (≥ 2 g/den) zvyšovala clearance belimumabu a snížení clearance kreatininu snižovalo clearance belimumabu, tyto účinky byly v rozmezí očekávaných hodnot variability. Proto není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater: Žádné specifické studie hodnotící účinky jaterního selhání na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Molekuly IgG1 jako je belimumab, jsou katabolizovány široce distribuovanými proteolytickými enzymy, které nejsou omezené pouze na jaterní tkáň, a proto není pravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci belimumabu.

Tělesná hmotnost/Index tělesné hmotnosti (BMI):

Dávkování belimumabu podle tělesné hmotnosti vede ke snížení expozice u jedinců s podváhou (BMI $< 18,5$) a zvýšení expozice u obézních jedinců (BMI ≥ 30). Změny expozice závislé na BMI nevedly k odpovídajícím změnám účinnosti. Zvýšení expozice u obézních jedinců dostávajících belimumab v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti nevedlo k celkovému zvýšení výskytu nežádoucích účinků ani závažných nežádoucích účinků ve srovnání s obézními jedinci, kterým bylo podáno placebo. U obézních pacientů však byl pozorován vyšší výskyt nauzey, zvracení a průjmu. Žádný z těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků u obézních pacientů nebyl závažný. U jedinců s podváhou ani u obézních jedinců není nutná úprava dávkování.

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

SLE

U pacientů se SLE, převáděných z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny na subkutánní podání 200 mg týdně, s 1–4týdenním přechodným intervalem, se koncentrace belimumabu v séru v době podání první subkutánní dávky blížila eventuelní koncentraci v rovnovážném stavu při subkutánním podání (viz bod 4.2). Na základě simulací s populačními farmakokinetickými parametry byla průměrná koncentrace belimumabu v rovnovážném stavu při subkutánním podání 200 mg týdně (u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti ≥ 50 kg), každých 10 dnů (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 30 až < 50 kg) nebo každé

2 týdny (u pediatrických pacientů ve věku 5 až méně než 18 let a tělesné hmotnosti 15 až < 30 kg), podobná jako při podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně každé 4 týdny.

Lupusová nefritida

Na základě populačních farmakokinetických simulací se předpokládá, že 1 až 2 týdny po dokončení prvních 2 intravenózních dávek budou mít pacienti s lupusovou nefritidou přecházející z intravenózního podání 10 mg/kg tělesné hmotnosti na subkutánní podání 200 mg týdně průměrné koncentrace belimumabu v séru obdobné jako pacienti s intravenózně podávanou dávkou 10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 týdny (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Intravenózní a subkutánní podání opicím vedlo k očekávanému snížení počtu periferních B-lymfocytů a B-lymfocytů v lymfoidních tkáních bez souvisejících toxikologických nálezů.

Reprodukční studie byly provedeny s březími opicemi cynomolgus, které dostávaly belimumab v dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti jako intravenózní infuzi (přibližně 9násobek očekávané maximální klinické expozice u člověka) každé 2 týdny po dobu 21 týdnů. Léčba belimumabem neměla žádnou souvislost s přímými ani nepřímými škodlivými účinky s ohledem na maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenicitu.

Nálezy související s léčbou byly omezené na očekávané reverzibilní snížení B-lymfocytů u samic i mláďat a reverzibilní snížení IgM u mláďat opic. Počet B-lymfocytů se po přerušení léčby belimumabem vrátil k původním hodnotám do přibližně 1 roku po vrhu u dospělých opic a do přibližně 3 měsíců života u mláďat opic; hladiny IgM u mláďat exponovaných belimumabu *in utero* se upravily do 6 měsíců života.

Účinky na fertilitu samců a samic u opic byly hodnoceny v šestiměsíčních studiích toxicity po opakovaném podávání belimumabu v dávkách až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti (včetně). Žádné změny související s léčbou nebyly zaznamenány na samčích ani samičích reprodukčních orgánech sexuálně zralých zvířat. Běžné hodnocení menstruačního cyklu u samic nevykazovalo žádné změny související s podáváním belimumabu.

Vzhledem k tomu, že belimumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity. Nebyly provedeny ani studie kancerogenního potenciálu ani studie hodnotící vliv na fertilitu (mužů ani žen).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Natrium-citrát (E 331)
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Benlysta není kompatibilní s 5% glukózou.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Rekonstituovaný roztok

Pokud není roztok po rekonstituci vodou pro injekci použit okamžitě, musí být chráněn před přímým slunečním světlem a uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Rekonstituovaný a naředěný roztok pro infuzi

Roztok přípravku Benlysta naředěný 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzním roztokem chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerovým roztokem s laktátem může být uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C nebo při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C).

Celková doba od rekonstituce přípravku Benlysta do dokončení infuze nesmí překročit 8 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I (5 ml), se zátkou ze silikonizované chlorbutylové pryže a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem, obsahující 120 mg prášku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I (20 ml), se zátkou ze silikonizované chlorbutylové pryže a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem, obsahující 400 mg prášku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava 120 mg roztoku pro infuzi

Rekonstituce

Rekonstituci i ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

Lahvičku ponechejte 10-15 minut při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C), aby se ohřála.

K propíchnutí pryžové zátky lahvičky pro naředění a rekonstituci se doporučuje použít jehlu o velikosti 21–25 G.

Jedna lahvička k jednorázovému použití obsahující 120 mg belimumabu se rekonstruuje s 1,5 ml vody pro injekci, aby vznikla konečná koncentrace 80 mg/ml belimumabu.

Proud vody pro injekci je třeba směřovat ke straně lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny. Lahvičku jemně převracejte po dobu 60 sekund. Po dobu rekonstituce ponechte lahvičku při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) a jemně ji převracejte po dobu 60 sekund každých 5 minut, dokud se prášek nerozpustí. S lahvičkou netřeptejte. Rekonstituce je obvykle ukončena během 10 až 15 minut po přidání vody, ale může to trvat i 30 minut.

Rekonstituovaný roztok chraňte před slunečním světlem.

Pokud se k rekonstituci přípravku Benlysta používá mechanické zařízení pro rekonstituci, nesmí překročit 500 otáček za minutu a lahvičkou se nesmí míchat déle než 30 minut.

Jakmile je rekonstituce dokončena, roztok má být opalescentní a bezbarvý až světle žlutý, bez částic. Mohou v něm být malé vzduchové bubliny, které se očekávají a jsou přijatelné.

Po rekonstituci lze z každé lahvičky odebrat objem 1,5 ml (odpovídající 120 mg belimumabu).

Ředění

Rekonstituovaný léčivý přípravek se ředí do 250 ml 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem. Pro pacienty, jejichž tělesná hmotnost je nižší nebo rovna 40 kg, lze zvážit použití infuzních vaků se 100 ml tohoto rozpouštědla za předpokladu, že výsledná koncentrace belimumabu v infuzním vaku nepřesáhne 4 mg/ml.

Intravenózní roztok 5% glukózy není s přípravkem Benlysta kompatibilní a nesmí se použít.

Z 250ml (nebo 100ml) infuzního vaku nebo lahve 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem se odebere a znehodnotí objem odpovídající objemu rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta, který je nutný pro přípravu pacientovy dávky. Poté se přidá objem rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta do infuzního vaku nebo lahve. Opatrně obraťte vak nebo láhev, aby se roztok promíchal. Veškerý nepoužitý roztok v lahvičce musí být znehodnocen.

Před podáním je nutné roztok přípravku Benlysta prohlédnout, zda v něm nejsou přítomny žádné částice nebo zda není jakkoli zbarvený. Pokud jsou přítomné pevné částice nebo zbarvení, roztok znehodnoťte.

Celkový čas od rekonstituce přípravku Benlysta do ukončení infuze nesmí překročit 8 hodin.

Příprava 400 mg roztoku pro infuzi

Rekonstituce

Rekonstituci i ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

Lahvičku ponechejte 10 – 15 minut při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C), aby se ohřála.

K propíchnutí pryžové zátky lahvičky pro naředění a rekonstituci se doporučuje použít jehlu o velikosti 21–25 G.

Jedna lahvička k jednorázovému použití obsahující 400 mg belimumabu se rekonstruuje s 4,8 ml vody pro injekci, aby vznikla konečná koncentrace 80 mg/ml belimumabu.

Proud vody pro injekci je třeba směřovat ke straně lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny. Lahvičku jemně převracejte po dobu 60 sekund. Po dobu rekonstituce ponechte lahvičku při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) a jemně ji převracejte po dobu 60 sekund každých 5 minut, dokud se prášek nerozpustí. S lahvičkou netřeptejte. Rekonstituce je obvykle ukončena během 10 až 15 minut po přidání vody, ale může to trvat i 30 minut.

Rekonstituovaný roztok chraňte před slunečním světlem.

Pokud se k rekonstituci přípravku Benlysta používá mechanické zařízení pro rekonstituci, nesmí překročit 500 otáček za minutu a lahvičkou se nesmí míchat déle než 30 minut.

Jakmile je rekonstituce dokončena, roztok má být opalescentní a bezbarvý až světle žlutý, bez částic. Mohou v něm být malé vzduchové bubliny, které se očekávají a jsou přijatelné.

Po rekonstituci lze z každé lahvičky odebrat objem 5 ml (odpovídající 400 mg belimumabu).

Ředění

Rekonstituovaný léčivý přípravek se ředí do 250 ml 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem.

Intravenózní roztok 5% glukózy není s přípravkem Benlysta kompatibilní a nesmí se použít.

Z 250ml infuzního vaku nebo lahve 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem se odebere a znehodnotí objem odpovídající objemu rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta, který je nutný pro přípravu pacientovy dávky. Poté se přidá objem rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta do infuzního vaku nebo lahve. Opatrně obraťte vak nebo láhev, aby se roztok promíchal. Veškerý nepoužitý roztok v lahvičce musí být znehodnocen.

Před podáním je nutné roztok přípravku Benlysta prohlédnout, zda v něm nejsou přítomny žádné částice nebo zda není jakkoli zbarvený. Pokud jsou přítomné pevné částice nebo zbarvení, roztok znehodnoťte.

Celkový čas od rekonstituce přípravku Benlysta do ukončení infuze nesmí překročit 8 hodin.

Způsob podání

Přípravek Benlysta se podává infuzí po dobu 1 hodiny.

Přípravek Benlysta se nesmí podávat ve stejné intravenózní lince společně s dalšími přípravky. Žádné studie fyzikální nebo biochemické kompatibility hodnotící společné podávání přípravku Benlysta s dalšími přípravky nebyly provedeny.

Mezi přípravkem Benlysta a vaky z polyvinylchloridu ani polyolefinu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/700/001 1 injekční lahvička 120 mg

EU/1/11/700/002 1 injekční lahvička 400 mg

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Small Scale Manufacturing (SSM) Facility
9910 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
USA

NEBO

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Large Scale Manufacturing (LSM) Facility
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
USA

NEBO

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torrile, Parma
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO/PŘEDPLNĚNÁ PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

1 předplněné pero

4 předplněná pera

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PRO OTEVŘENÍ STLAČTE ZDE

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/700/003 1 předplněné pero

EU/1/11/700/004 4 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

benlysta pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – Vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech) – s blue-boxem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

Vícečetné balení: 12 předplněných per (3 krabičky po 4 předplněných perech).
Nevydávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání
K jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/700/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

benlysta pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO – Vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech) – bez blue-boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

4 předplněná pera. Součást vícečetného balení.
Nevydávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

benlysta pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Benlysta 200 mg injekce

belimumab

s.c.

subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA/PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

4 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PRO OTEVŘENÍ STLAČTE ZDE

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/700/006 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/11/700/007 4 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

benlysta injekce

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové (E 330), natrium-citrát (E 331), sacharóza, polysorbát 80 (E 433)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/700/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
belimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové (E 330), natrium-citrát (E 331), sacharóza, polysorbát 80 (E 433)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/700/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. EDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru belimumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod pro použití předplněného pera krok za krokem

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

Přípravek Benlysta jako subkutánní (podkožní) injekce je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých (ve věku od 18 let) a dětí (ve věku 5 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 15 kg), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých (ve věku od 18 let) s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém, který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáně, což způsobuje zánět a poškození orgánů. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B lymfocyty*.

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonální protilátka*). Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLyS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat

Přípravek Benlysta nesmíte používat:

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodu 6*).
- ➔ Pokud se Vás toto může týkat, **porad'te se se svým lékařem.**

Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře:

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi. Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.

- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste byl(a) očkován(a)** během posledních 30 dnů. Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém**.
- jestliže **jste HIV pozitivní** nebo máte **nízké hladiny imunoglobulinů**.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřeně** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.
- jestliže se u Vás v minulosti po používání přípravku Benlysta objevila **závažná kožní vyrážka** nebo **olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní**.

➔ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

➔ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

➔ **Pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodu 4, přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

➔ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

Děti a dospívající

Přípravek Benlysta v předplněném peru není určen k podání jako subkutánní injekce dětem mladším 5 let nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg k léčbě SLE.

Přípravek Benlysta v předplněném peru není určen k podání jako subkutánní injekce dětem nebo dospívajícím mladším 18 let k léčbě lupusové nefritidy.

Další léčivé přípravky a přípravek Benlysta

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

Těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

Těhotenství

Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

Kojení

Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři. Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Benlysta obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě nějaké známé alergie.

Přípravek Benlysta obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Benlysta používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Benlysta se musí podávat injekčně pod kůži ve stejný plánovaný den v týdnu.

Kolik přípravku se používá

Systémový lupus erythematoses

Dospělí Doporučená dávka je 200 mg (celý obsah jednoho pera) jednou týdně.

Dospívající a děti ve věku od 5 let

Doporučená dávka pro dospívající a děti ve věku od 5 let je určena na základě tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka
50 kg nebo více	200 mg (kompletní obsah jednoho pera) jednou týdně
30 kg až méně než 50 kg	200 mg (kompletní obsah jednoho pera) každých 10 dnů
15 kg až méně než 30 kg	200 mg (kompletní obsah jednoho pera) jednou za 2 týdny

Lupusová nefritida

Pouze dospělí

Doporučené dávkování se může lišit. Váš lékař Vám předepíše správnou dávku, tj. buď:

- dávku 200 mg (celý obsah jednoho pera) jednou týdně
- nebo**
- dávku 400 mg (celý obsah dvou per v jednom dni) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Poté je doporučená dávka 200 mg (celý obsah jednoho pera) jednou týdně.

Pokud si přejete změnit den dávky

Užijte dávku v nový den (i pokud od poslední dávky uplynula kratší doba než obvykle). Od tohoto dne pokračujte v novém rozvrhu.

Podání injekce přípravku Benlysta

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám nebo Vaší pečující osobě ukáže, jak podat injekci s přípravkem Benlysta. Vaše první podání injekce pomocí předplněného pera s přípravkem Benlysta proběhne pod dohledem Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry. Poté, co se naučíte, jak pero používat, Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou rozhodnout, že si můžete podat injekci sám(sama), nebo Vám ji bude podávat pečující osoba. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám také řeknou, jakým známčkám a příznakům máte věnovat pozornost, pokud používáte přípravek Benlysta, protože může dojít k závažné alergické reakci (přečtěte si bod 4, „*Alergické reakce*“).

U dětí mladších 10 let musí být injekce přípravku Benlysta v předplněném peru podána lékařem, zdravotní sestrou nebo vyškolenou pečující osobou.

Podejte si injekci přípravku Benlysta pod kůži v oblasti břicha nebo stehna.

Benlysta ve formě podkožní injekce se nesmí podat do žíly (*intravenózně*).

Návod k použití předplněného pera je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Benlysta, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, kteří budou sledovat, zda se u Vás neobjeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a v případě potřeby tyto příznaky léčit. Pokud je to možné, ukažte jim obal nebo tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benlysta

Aplikujte zapomenutou dávku, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte ve svém obvyklém týdenním rozvrhu nebo začněte nový týdenní rozvrh, který bude začínat dnem podání zapomenuté dávky. Pokud si neuvědomíte, že jste vynechal(a) dávku do dne, kdy je již čas na další dávku, aplikujte tuto další dávku podle plánu.

Ukončení léčby přípravkem Benlysta

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba přestat používat přípravek Benlysta.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků závažné kožní reakce:

- zarudlé, nevystouplé, terčovitě nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Tyto závažné kožní projevy mohou být doprovázeny horečkou a příznaky podobnými chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit).

Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na injekci nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*). Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytují v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na injekci, **ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici:**

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou objevit méně závažné nežádoucí účinky později po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce.

Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:

➔ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Infekce

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a mohou ve výjimečných případech způsobit smrt.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:

- horečka a/nebo zimnice;
 - kašel, problémy s dýcháním;
 - průjem, zvracení;
 - pocit pálení při močení; časté močení;
 - teplota, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.
- ➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškozování nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekce mozku

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

Příznaky PML zahrnují:

- ztrátu paměti;
- potíže s myšlením;
- potíže s mluvením nebo chůzí;

- ztrátu zraku.
- ➔ **Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

- ➔ **informujte svého lékaře ihned**, pokud zjistíte jakékoliv změny těchto příznaků.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10**:

- bakteriální infekce (viz výše odstavec „Infekce“).

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10**:

- vysoká teplota nebo horečka;
- reakce v místě vpichu injekce, například: vyrážka, zarudnutí, svědění nebo otok kůže v místě, kam jste injekčně aplikoval(a) přípravek Benlysta;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;
- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Benlysta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné pero přípravku Benlysta lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně 12 hodin – je-li chráněno před světlem. Po vyjmutí z chladničky **musí být pero použito během 12 hodin nebo zlikvidováno**.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Benlysta obsahuje

Léčivou látkou je belimumab.

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

Pomocnými látkami jsou: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace o obsahu polysorbátu 80 a sodíku naleznete v bodu 2 této příbalové informace.

Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benlysta je dodáván jako 1 ml bezbarvého až nažloutlého roztoku v předplněném peru.

K dispozici je v baleních po 1 nebo 4 předplněných perech v každém balení a ve vícečetném balení s 12 předplněnými pery (3 balení se 4 předplněnými pery).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

Postup krok za krokem - jak používat předplněné pero

Jednou týdně: dospělí a děti ve věku 5 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností 50 kg nebo více.

Jednou za 10 dnů: děti ve věku 5 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností 30 kg až méně než 50 kg.

Jednou za 2 týdny: děti ve věku 5 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 30 kg.

Nejprve si přečtěte následující body

Postupujte podle těchto pokynů pro správné použití předplněného pera. Nedodržení těchto pokynů může ovlivnit jeho správnou funkci. Budete potřebovat také proškolení, jak používat předplněné pero.

Přípravek Benlysta je určen **pouze k podání pod kůži** (*subkutánně*).

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

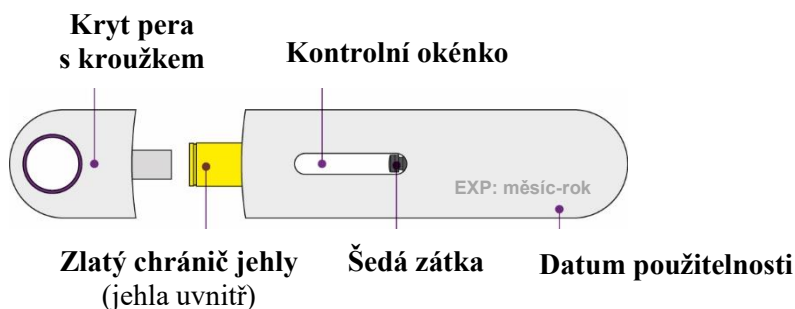
Uchovávání

- Uchovávejte v chladničce do 30 minut před použitím.
- Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte před teplem a slunečním světlem.
- **Chraňte před mrazem.** Pokud bylo pero zmrzlé, **nepoužívejte** ho ani po rozmrazení.
- **Nepoužívejte, ani nedávejte** zpět do chladničky, pokud byl přípravek ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 12 hodin.

Upozornění

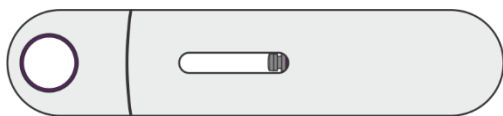
- Předplněné pero smí být použito pouze jednou a poté musí být zlikvidováno.
- **Nesdílejte** své předplněné pero Benlysta s jinou osobou.
- **Netřepejte** s předplněným perem.
- **Nepoužívejte** pero, pokud Vám spadlo na tvrdý povrch.
- **Neodstraňujte** kryt pera dříve, než jste připraven(a) aplikovat injekci.

Části předplněného pera Benlysta



Pomůcky potřebné pro aplikaci injekce

Předplněné pero Benlysta



**Tampon
napuštěný alkoholem**
(není přiložen)



**Gázový polštářek
nebo kousek vaty**
(není přiloženo)

1. Příprava a kontrola pomůcek

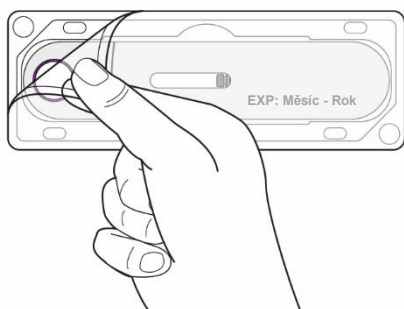
Připravte si pomůcky

- Vyjměte z chladničky jeden uzavřený zásobník obsahující předplněné pero.
- Vložte všechna zbývající předplněná pera zpět do chladničky.
- Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a umístěte následující pomůcky Vám na dosah:
 - předplněné pero Benlysta;
 - tampon napuštěný alkoholem (*není součástí balení*);
 - gázový polštářek nebo kousek vaty (*není součástí balení*);
 - nádobu s těsným víkem pro likvidaci pera (*není součástí balení*).
- Neaplikujte injekci, pokud nemáte vše výše uvedené k dispozici.

Vyjměte předplněné pero

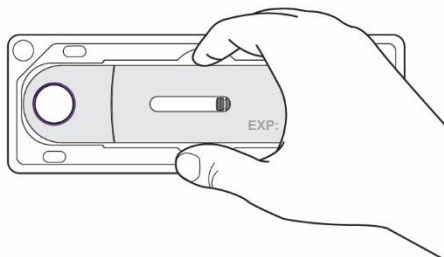
- Odlepte fólii z rohu zásobníku. (*obrázek 1*)

Obrázek 1



- Držte střed předplněného pera (poblíž kontrolního okénka) a opatrně vyjměte předplněné pero ze zásobníku. (obrázek 2)

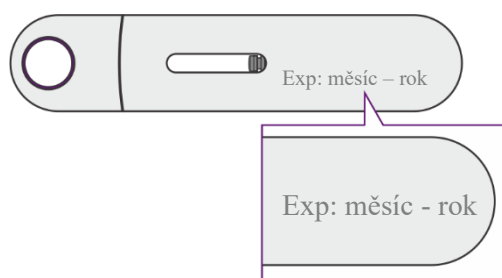
Obrázek 2



Zkontrolujte datum použitelnosti

- Zkontrolujte datum použitelnosti na předplněném peru (obrázek 3).

Obrázek 3



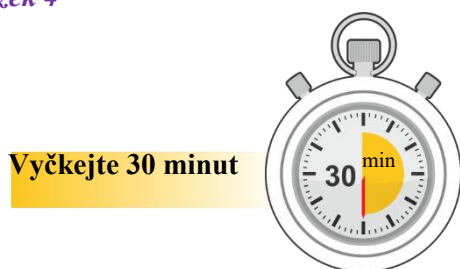
- **Nepoužívejte** pero v případě, že již uplynulo datum použitelnosti.

2. Připravte a zkontrolujte předplněné pero

Nechte ohřát na pokojovou teplotu

- Ponechte pero 30 minut při pokojové teplotě (obrázek 4). Aplikace chladného přípravku Benlysta může trvat déle a může být nepříjemná.

Obrázek 4

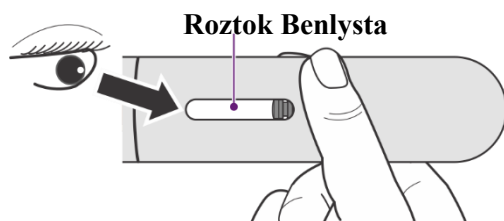


- V žádném případě pero **neohřívejte**, například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- **Nesundávejte** v tomto kroku kryt pera.

Zkontrolujte roztok Benlysta

- Podívejte se do kontrolního okénka a zkontrolujte, zda je roztok Benlysta bezbarvý nebo má nažloutlou barvu (*obrázek 5*).
- Je normální, pokud v roztoku uvidíte jednu nebo více vzduchových bublin.

Obrázek 5



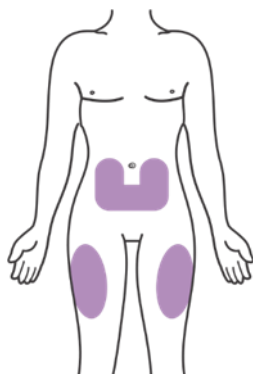
- **Nepoužívejte přípravek**, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.

3. Vyberte a očistěte místo vpichu

Vyberte místo vpichu

- Vyberte si místo pro vpich injekce (břicho nebo stehno), jak je vyobrazeno na *obrázku 6*.

Obrázek 6

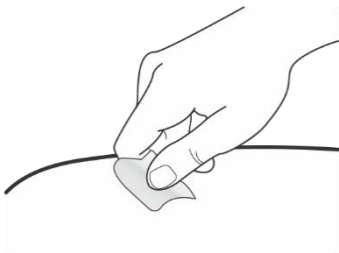


- Pokud k podání úplné dávky potřebujete 2 injekce a použijete pro vpichy stejné místo, ponechte mezi oběma vpichy vzdálenost alespoň 5 cm.
- **Neaplikujte** injekci pokaždé do stejného místa. To zabrání ztvrdnutí kůže.
- **Neaplikujte** do míst, kde je kůže tenká, pohmožděná, červená nebo tvrdá.
- **Nevpichujte** injekci ve vzdálenosti menší než 5 cm od pupku.

Očistěte místo vpichu

- Umyjte si ruce.
- Místo vpichu otřete tamponem napuštěným alkoholem (*obrázek 7*). Nechte kůži oschnout.

Obrázek 7



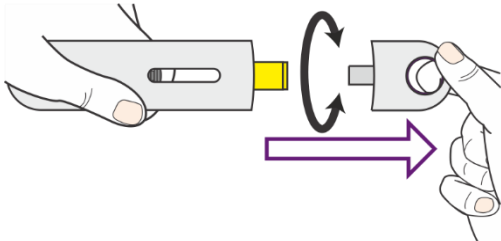
- **Nedotýkejte se** tohoto místa, dokud neaplikujete injekci.

4. Připravte se na aplikaci injekce

Odstraňte kryt pera s kroužkem

- **Neodstraňujte** kryt pera dříve než těsně před aplikací injekce.
- Odstraňte kryt pera tahem nebo otočením. Krytem můžete otáčet buď ve směru hodinových ručiček nebo proti směru hodinových ručiček (*obrázek 8*).

Obrázek 8

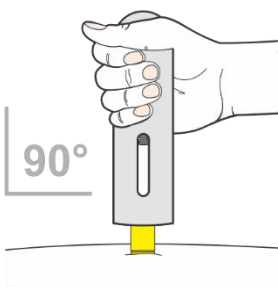


- **Nenasazujte** kryt zpět na pero.

Poloha pera

- Držte pero pohodlně tak, abyste viděl(a) kontrolní okénko. To je důležité pro kontrolu, zda byla aplikována plná dávka (*obrázek 9*).

Obrázek 9



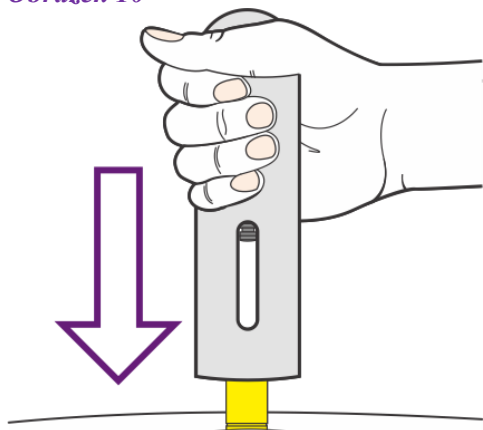
- Je-li to potřeba, zpevněte místo vpichu stlačením nebo natažením pokožky.
- Umístěte pero rovně v místě vpichu (kolmo v úhlu 90°). Ujistěte se, že zlatý kryt jehly přiléhá na kůži.

5. Aplikujte přípravek Benlysta a zkontrolujte

Začněte s aplikací

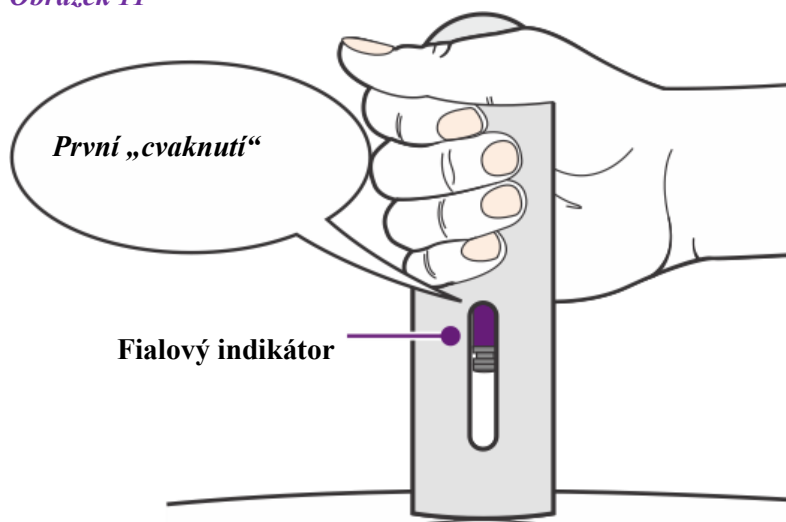
- Pevně zatlačte pero do místa vpichu a držte ho na místě (*obrázek 10*).
- To aktivuje jehlu a začne aplikace injekce.

Obrázek 10



- Na začátku aplikace injekce můžete slyšet první „cvaknutí“. Uvidíte, jak se fialový indikátor začne pohybovat přes kontrolní okénko (*obrázek 11*).

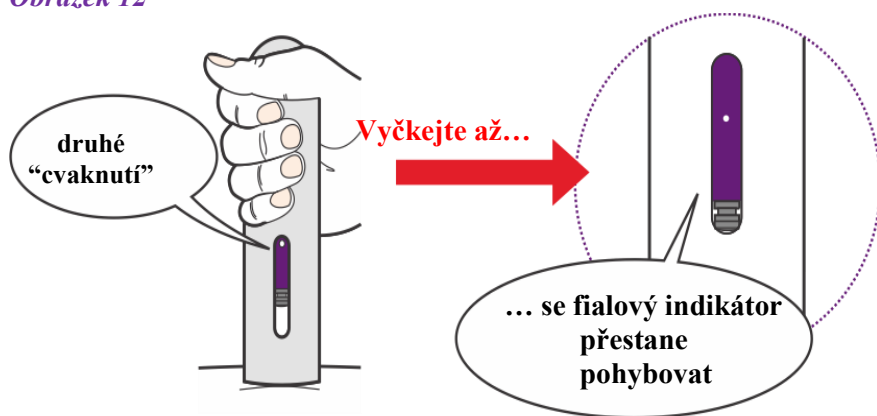
Obrázek 11



Dokončení aplikace injekce

- Stále držte pero směrem dolů, dokud se fialový indikátor nezastaví.
- Můžete slyšet druhé „cvaknutí“ několik sekund předtím, než se fialový indikátor přestane pohybovat (*obrázek 12*).

Obrázek 12



- Aplikace injekce může trvat až 15 vteřin.
- Jakmile je aplikována celá dávka, vyjměte pero z místa vpichu.

Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu může být malé množství krve.

- V případě potřeby přitiskněte na místo vpichu kousek vaty nebo gázu.
- **Netřete** místo vpichu.

6. Likvidace použitého pera

Zlikvidujte použité pero

- **Nevracejte** kryt zpět na pero.
- Použité pero a jeho kryt vyhod'te do nádoby s pevným víkem.
- Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o pokyny, jak správně zlikvidovat použité pero nebo nádobu s použitými pery.
- **Nerecyklujte ani nevyhazujte** použité pero nebo nádobu s použitými pery do domácího odpadu.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce belimumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod pro použití předplněné injekční stříkačky krok za krokem

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

Přípravek Benlysta jako subkutánní (podkožní) injekce je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých (ve věku od 18 let), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých (ve věku od 18 let) s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém, který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáně, což způsobuje zánět a poškození orgánů. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B lymfocyty*.

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonální protilátka*). Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLyS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat

Přípravek Benlysta nesmíte používat:

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6).
➔ Pokud se Vás toto může týkat, **porad'te se se svým lékařem**.

Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře:

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi. Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.

- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste byl(a) očkován(a)** během posledních 30 dnů. Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém**.
- jestliže **jste HIV pozitivní** nebo máte **nízké hladiny imunoglobulinů**.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřeně** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.
- jestliže se u Vás v minulosti po používání přípravku Benlysta objevila **závažná kožní vyrážka** nebo **olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní**.

➔ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

➔ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

➔ **Pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodu 4, přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

➔ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

Děti a dospívající

Přípravek Benlysta v předplněné injekční stříkačce jako subkutánní injekce není určen k použití u dětí nebo dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Benlysta

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

Těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

Těhotenství

Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

Kojení

Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři. Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Benlysta obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

Přípravek Benlysta obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Benlysta používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Benlysta se musí podávat injekčně pod kůži každý týden ve stejný den.

Kolik přípravku se používá

Dospělí (ve věku od 18 let)

Systémový lupus erythematoses

Doporučená dávka je 200 mg (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně.

Lupusová nefritida

Doporučené dávkování se může lišit. Váš lékař Vám předepíše správnou dávku, tj. buď:

- dávku 200 mg (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně **nebo**
- dávku 400 mg (celý obsah dvou injekčních stříkaček v jednom dni) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Poté je doporučená dávka 200 mg (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně.

Pokud si přejete změnit den dávky

Užijte dávku v nový den (i pokud uplynul méně než týden od poslední dávky). Od tohoto dne pokračujte v novém týdenním rozvrhu.

Podání injekce přípravku Benlysta

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám nebo Vaší pečující osobě ukáže, jak podat injekci s přípravkem Benlysta. Vaše první podání injekce pomocí předplněné injekční stříkačky s přípravkem Benlysta proběhne pod dohledem Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry. Poté, co se naučíte, jak injekční stříkačku používat, Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou rozhodnout, že si můžete podávat injekci sám(sama), nebo Vám ji bude podávat pečující osoba. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám také řeknou, jakým známkám a příznakům máte věnovat pozornost, pokud používáte přípravek Benlysta, protože může dojít k závažné alergické reakci (přečtěte si bod 4, „*Alergické reakce*“).

Podejte si injekci přípravku Benlysta pod kůži v oblasti břicha nebo stehna.

Benlysta ve formě podkožní injekce se nesmí podat do žíly (*intravenózně*).

Návod k použití předplněné injekční stříkačky je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Benlysta, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, kteří budou sledovat, zda se u Vás neobjeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby tyto příznaky léčit. Pokud je to možné, ukažte jim obal nebo tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benlysta

Aplikujte zapomenutou dávku, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte ve svém obvyklém týdenním rozvrhu nebo začněte nový týdenní rozvrh, který bude začínat dnem podání zapomenuté dávky. Pokud si neuvědomíte, že jste vynechal(a) dávku do dne, kdy je již čas na další dávku, aplikujte tuto další dávku podle plánu.

Ukončení léčby přípravkem Benlysta

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba přestat používat přípravek Benlysta.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků závažné kožní reakce:

- zarudlé, nevystouplé, terčovitě nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Tyto závažné kožní projevy mohou být doprovázeny horečkou a příznaky podobnými chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit).

Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na injekci nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*).

Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytují v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na injekci, **ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici**:

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou objevit méně závažné nežádoucí účinky později po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce.

Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:

➔ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Infekce

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a mohou ve výjimečných případech způsobit smrt.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:

- horečka a/nebo zimnice;
 - kašel, problémy s dýcháním;
 - průjem, zvracení;
 - pocit pálení při močení; časté močení;
 - teplota, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.
- ➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškozování nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekce mozku

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

Příznaky PML zahrnují:

- ztrátu paměti;
 - potíže s myšlením;
 - potíže s mluvením nebo chůzí;
 - ztrátu zraku.
- ➔ **Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.**

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

➔ **informujte svého lékaře ihned, pokud zjistíte jakékoliv změny těchto příznaků.**

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10:**

- bakteriální infekce (viz výše odstavec „Infekce“).

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10:**

- vysoká teplota nebo horečka;
- reakce v místě vpichu injekce, například: vyrážka, zarudnutí, svědění nebo otok kůže v místě, kam jste injekčně aplikoval(a) přípravek Benlysta;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;

- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Benlysta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivou předplněnou stříkačku přípravku Benlysta lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně 12 hodin – je-li chráněna před světlem. Po vyjmutí z chladničky **musí být stříkačka použita během 12 hodin nebo zlikvidována**.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Benlysta obsahuje

Léčivou látkou je belimumab.

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

Pomocnými látkami jsou: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace o obsahu polysorbátu 80 a sodíku naleznete v bodu 2 této příbalové informace.

Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benlysta je dodáván jako 1 ml bezbarvého až nažloutlého roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití s krytem jehly.

K dispozici je v baleních po 1 nebo 4 předplněných injekčních stříkačkách v každém balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

Postup krok za krokem - jak používat předplněnou injekční stříkačku

Jednou týdně: pouze dospělí

Nejprve si přečtěte následující body

Postupujte podle těchto pokynů pro správné použití předplněné injekční stříkačky. Nedodržení těchto pokynů může ovlivnit její správnou funkci. Budete také proškolen(a), jak předplněnou injekční stříkačku používat.

Přípravek Benlysta je určen **pouze k podání pod kůži** (*subkutánně*).

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

Uchovávání

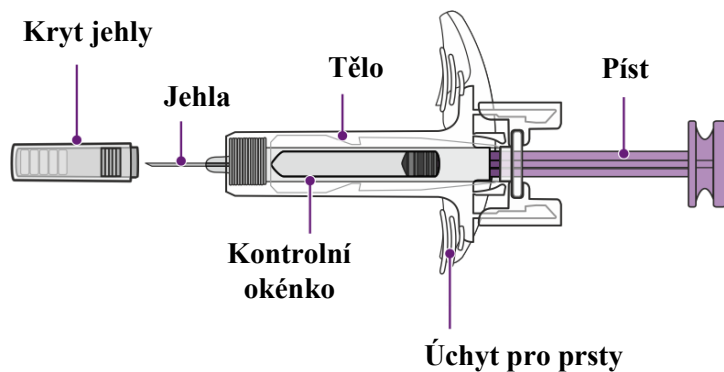
- Uchovávejte v chladničce do 30 minut před použitím.
- Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte před teplem a slunečním světlem.
- **Chraňte před mrazem.** Pokud byla předplněná injekční stříkačka zmrzlá, **nepoužívejte** ji ani po rozmrazení.
- **Nepoužívejte, ani nedávejte** zpět do chladničky, pokud byl přípravek ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 12 hodin.

Upozornění

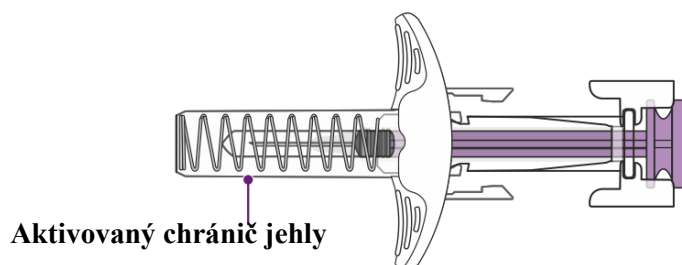
- Předplněná injekční stříkačka smí být použita pouze jednou a poté musí být zlikvidována.
- **Nesdílejte** svoji předplněnou injekční stříkačku Benlysta s jinou osobou.
- **Netřepejte** s ní.
- **Nepoužívejte** ji pokud Vám spadla na tvrdý povrch.
- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve, než jste připraven(a) aplikovat injekci.

Části předplněné injekční stříkačky Benlysta

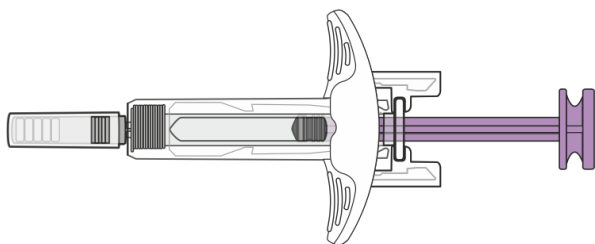
Před použitím



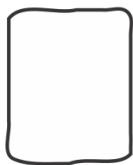
Po použití — jehla je zakryta chráničem



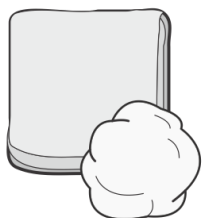
Pomůcky potřebné pro aplikaci injekce



Předplněná injekční stříkačka Benlysta



Tampon napuštěný alkoholem
(není přiložen)



**Gázový polštářek
nebo kousek vaty**
(není přiložen)

1. Příprava a kontrola pomůcek

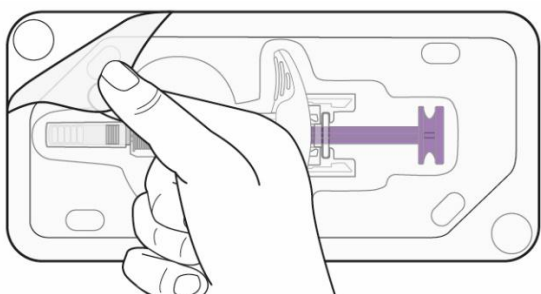
Připravte si pomůcky

- Vyjměte z chladničky jeden uzavřený zásobník obsahující předplněnou injekční stříkačku.
- Vložte všechny zbývající předplněné injekční stříkačky zpět do chladničky.
- Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a umístěte následující pomůcky Vám na dosah:
 - předplněnou injekční stříkačku Benlysta;
 - tampon napuštěný alkoholem (*není součástí balení*);
 - gázový polštářek nebo kousek vaty (*není součástí balení*);
 - nádobu s těsným víkem pro likvidaci injekční stříkačky (*není součástí balení*).
- **Neaplikujte injekci**, pokud nemáte vše výše uvedené k dispozici.

Vyjměte injekční stříkačku

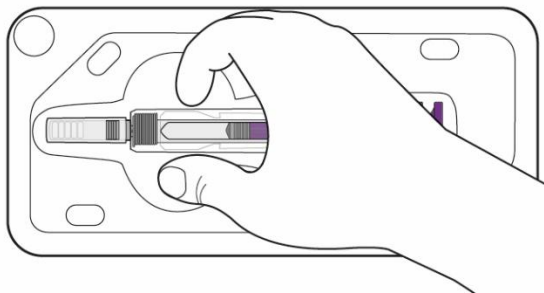
- Odlepte fólii z rohu zásobníku. (*Obrázek 1*)

Obrázek 1



- Držte střed předplněné injekční stříkačky (poblíž kontrolního okénka) a opatrně ji vyjměte ze zásobníku. (*Obrázek 2*)

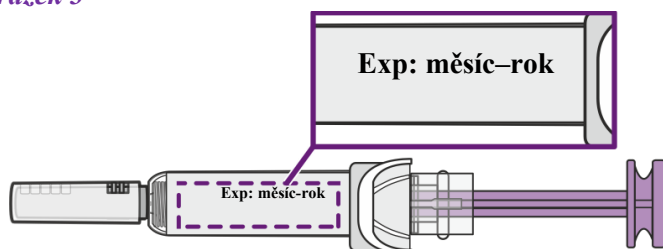
Obrázek 2



Zkontrolujte datum použitelnosti

- Zkontrolujte datum použitelnosti na předplněné injekční stříkačce (*Obrázek 3*).

Obrázek 3



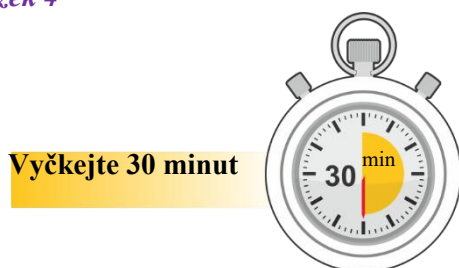
- **Nepoužívejte** v případě, že již uplynulo datum použitelnosti.

2. Připravte a zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

Nechte ohřát na pokojovou teplotu

- Ponechte injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě (Obrázek 4). Aplikace chladného přípravku Benlysta může trvat déle a může být nepříjemná.

Obrázek 4

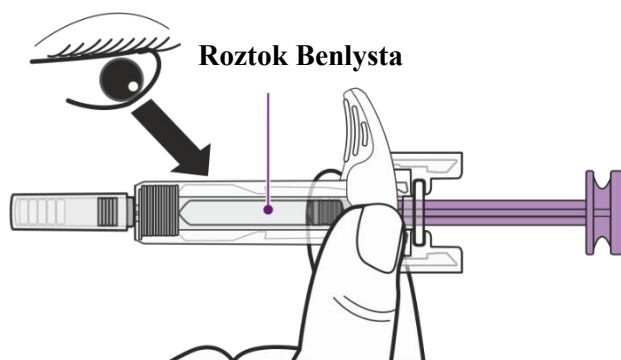


- V žádném případě injekční stříkačku **neohřívajte**, například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- **Nesundávejte** v tomto kroku kryt jehly.

Zkontrolujte roztok Benlysta

- Podívejte se do kontrolního okénka a zkontrolujte, zda je roztok Benlysta bezbarvý nebo má nažloutlou barvu (Obrázek 5).
- Je normální, pokud v roztoku uvidíte jednu nebo více vzduchových bublin.

Obrázek 5



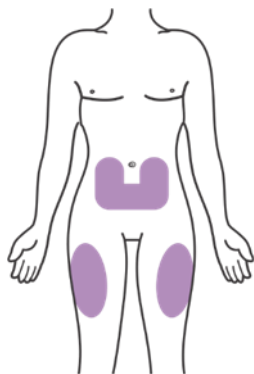
- **Nepoužívejte** přípravek, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.

3. Vyberte a očistěte místo vpichu

Vyberte místo vpichu

- Vyberte si místo pro vpich injekce (břicho nebo stehno), jak je vyobrazeno na *Obrázku 6*.

Obrázek 6



- Pokud k podání úplné dávky potřebujete 2 injekce a použijete pro vpichy stejné místo, ponechte mezi oběma vpichy vzdálenost alespoň 5 cm.
- **Neaplikujte** injekci pokaždé do stejného místa. To zabrání ztvrdnutí kůže.
- **Neaplikujte** do míst, kde je kůže tenká, pohmožděná, červená nebo tvrdá.
- **Nevpichujte** injekci ve vzdálenosti menší než 5 cm od pupku.

Očistěte místo vpichu

- Umyjte si ruce.
- Místo vpichu otřete tamponem napuštěným alkoholem (*Obrázek 7*). Nechte kůži oschnout.

Obrázek 7



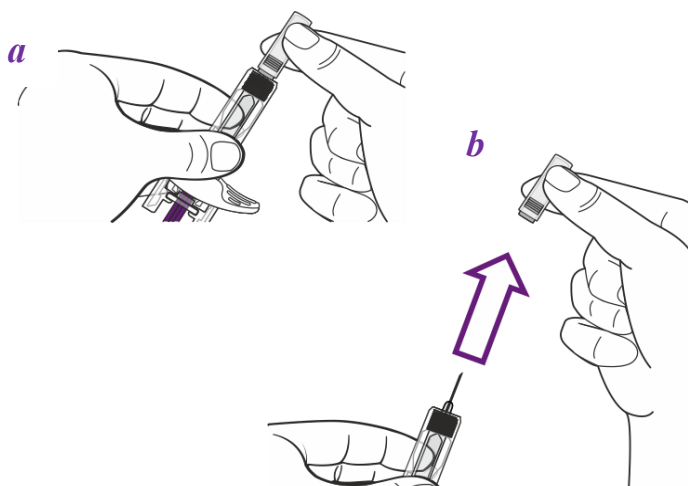
- **Nedotýkejte se** tohoto místa, dokud neaplikujete injekci.

4. Připravte se na aplikaci injekce

Sejměte kryt jehly

- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve než těsně před aplikací injekce.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za tělo jehlou směrem od sebe (*Obrázek 8a*).
- Odstraňte kryt jehly rovným tahem (*Obrázek 8b*).

Obrázek 8



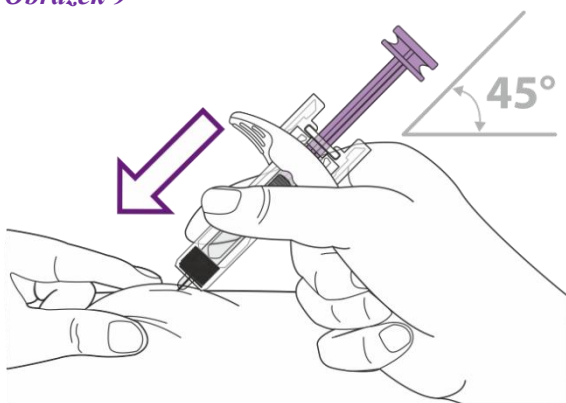
- Na konci jehly můžete pozorovat kapku roztoku. To je normální.
- **Nedovolte**, aby se jehla dotkla jakéhokoliv povrchu.
- **Neodstraňujte** žádné vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- **Nevracejte** kryt jehly zpět na injekční stříkačku.

5. Aplikujte přípravek Benlysta a zkontrolujte

Zaved'te jehlu

- Držte injekční stříkačku v jedné ruce.
- Volnou rukou jemně stiskněte kůži kolem místa vpichu (*Obrázek 9*).
- Zaved'te celou jehlu do sevřené oblasti kůže v mírném úhlu (45°) pohybem, jak zobrazuje šipka.

Obrázek 9

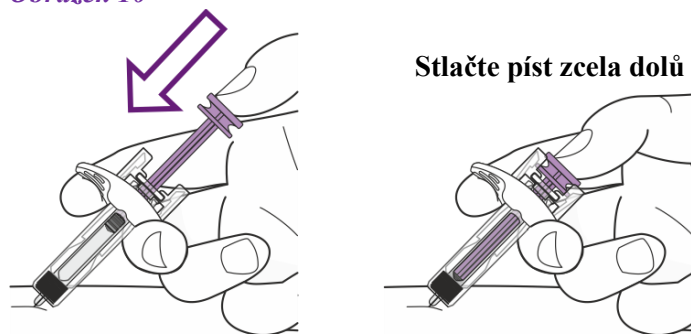


- Po zavedení celé jehly uvolněte stisknutou kůži.

Dokončete aplikaci injekce

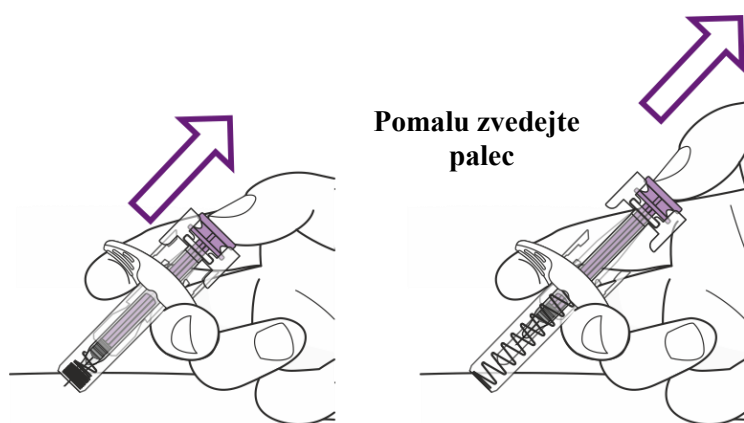
- Stlačte píst zcela dolů, až dojde k aplikaci celé dávky (*Obrázek 10*).

Obrázek 10



- Přidržíte stříkačku, pomalu pohybujte palcem zpět a nechte píst, aby se vrátil zpět do původní polohy (Obrázek 11).
- Jehla se automaticky zasune nahoru do chrániče jehly.

Obrázek 11



Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu může být malé množství krve.

- V případě potřeby přitiskněte na místo vpichu kousek vaty nebo gázu.
- **Netřete** místo vpichu.

6. Likvidace použité injekční stříkačky

Zlikvidujte použitou injekční stříkačku

- Použitou injekční stříkačku a kryt jehly vyhod'te do nádoby s pevným víkem.
- Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o pokyny, jak správně zlikvidovat použitou injekční stříkačku nebo nádobu s použitými injekčními stříkačkami.
- **Nerecyklujte ani nevyhazujte** použitou injekční stříkačku nebo nádobu s použitými injekčními stříkačkami do domácího odpadu.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok belimumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

Přípravek Benlysta jako infuze je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu (systémový lupus erythematosus, SLE) u dospělých a dětí (ve věku 5 let a starších), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých (ve věku 18 let a starších) s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáň, což způsobuje zánět a poškození orgánu. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B buňky* (*B lymfocyty*).

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonální protilátka*). Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLYS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta dostávat

Přípravek Benlysta nesmíte používat:

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodu 6*).
➔ Pokud se Vás toto může týkat, **porad'te se se svým lékařem.**

Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi (*viz bod 4*). Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.
- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste v nedávné době byl(a) očkovan(a)** (během posledních 30 dnů). Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém.**

- jestliže **jste HIV pozitivní** nebo máte **nízké hladiny imunoglobulinů**.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřeně** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.
- jestliže se u Vás v minulosti po používání přípravku Benlysta objevila **závažná kožní vyrážka** nebo **olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní**.

➔ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

➔ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou přípravkem Benlysta byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

➔ **Pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodu 4, přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

➔ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, má Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k používání u:

- dětí mladších než 5 let se SLE
- dětí a dospívajících (mladších než 18 let) s aktivní lupusovou nefritidou.

Další léčivé přípravky a Benlysta

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, a to včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

Těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

Těhotenství

Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

Kojení

Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři. Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Benlysta obsahuje polysorbát 80

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce.

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Tento léčivý přípravek obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě nějaké známé alergie.

Přípravek Benlysta obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“. Před podáním se však přípravek Benlysta míchá s roztokem, který může sodík obsahovat. Pokud dodržujete Vy nebo Vaše dítě dietu s nízkým obsahem soli, sdělte to svému lékaři.

3. Jak se přípravek Benlysta používá

Zdravotní sestra nebo lékař Vám budou podávat přípravek Benlysta pomocí kapačky do žíly (intravenózní infuze) déle než jednu hodinu.

Dospělí a děti (ve věku 5 let a více)

Lékař určí správnou dávku v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučenou dávkou je 10 mg na 1 kilogram (kg) tělesné hmotnosti.

Přípravek Benlysta budete obvykle dostávat první den léčby a poté znovu za 14 a 28 dní. Dále se přípravek Benlysta obvykle podává jednou za 4 týdny.

Léky, které se podávají před infuzí

Lékař může rozhodnout, že Vám před podáním přípravku Benlysta podá léky, které pomáhají snížit možné reakce na infuzi. Tyto léky mohou zahrnovat typ léku nazývaný antihistaminikum a lék k prevenci vysoké teploty. Budete pečlivě sledován(a) a pokud se u Vás objeví jakákoli reakce, budete léčen(a).

Ukončení léčby přípravkem Benlysta

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba ukončit léčbu přípravkem Benlysta.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte používat přípravek Benlysta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků závažné kožní reakce:

- zarudlé, nevystouplé, terčovité nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Tyto závažné kožní projevy mohou být doprovázeny horečkou a příznaky podobnými chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit).

Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na infuzi nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*).

Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytnou v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na infuzi, **ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici:**

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou opožděně objevit méně závažné nežádoucí účinky po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce.

Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:

➔ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Infekce

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest, mladší děti mohou být vystaveny zvýšenému riziku. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a ve výjimečných případech mohou způsobit smrt.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:

- horečka a/nebo zimnice;
 - kašel, problémy s dýcháním;
 - průjem, zvracení;
 - pocit pálení při močení; časté močení;
 - teplota, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.
- ➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškozování nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekce mozku

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

Příznaky PML zahrnují:

- ztrátu paměti;
 - potíže s myšlením;
 - potíže s mluvením nebo chůzí;
 - ztrátu zraku.
- ➔ **Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

- ➔ **informujte svého lékaře ihned**, pokud zjistíte jakékoli změny těchto příznaků.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10:**

- bakteriální infekce (viz výše odstavec „Infekce“).

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10:**

- vysoká teplota nebo horečka;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;
- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Benlysta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Benlysta obsahuje

- Léčivou látkou je belimumab.
Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 120 mg belimumabu.
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu.
Po rekonstituci je koncentrace roztoku belimumabu 80 mg/ml.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E 330), natrium-citrát (E 331), sacharóza a polysorbát 80 (E 433). Další informace o obsahu polysorbátu 80 a sodíku naleznete v bodu 2 této příbalové informace.

Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benlysta je dodáván jako bílý až téměř bílý prášek pro přípravu infuzního roztoku ve skleněné lahvičce se silikonizovanou gumovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torile
Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod pro použití a zacházení s léčivým přípravkem – rekonstituce, ředění a podávání

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

1) Jak se přípravek Benlysta rekonstruuje

Rekonstituce a ředění se musí provádět za aseptických podmínek.

Lahvičku ponechejte po dobu 10 - 15 minut při pokojové teplotě (15 °C - 25 °C), aby se ohřála.

K propíchnutí pryžové zátky lahvičky pro naředění a rekonstituci se doporučuje použít jehlu o velikosti 21-25 G.

UPOZORNĚNÍ: injekční lahvičky o objemu 5 ml a 20 ml se rekonstruuji odlišným objemem rozpouštědla, viz níže:

120mg injekční lahvička

Injekční lahvička pro jednorázové použití obsahující 120 mg přípravku Benlysta se rekonstruuje 1,5 ml vody pro injekci, aby vznikla cílová koncentrace belimumabu 80 mg/ml.

400mg injekční lahvička

Injekční lahvička pro jednorázové použití obsahující 400 mg přípravku Benlysta se rekonstruuje 4,8 ml vody pro injekci, aby vznikla cílová koncentrace belimumabu 80 mg/ml.

Množství přípravku Benlysta	Velikost injekční lahvičky	Objem rozpouštědla	Cílová koncentrace
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Proud vody pro injekci je třeba směřovat ke straně lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny. Lahvičku jemně převracejte po dobu 60 sekund. Po dobu rekonstituce ponechte lahvičku při pokojové teplotě (15 °C - 25 °C) a jemně ji převracejte po dobu 60 sekund každých 5 minut, dokud se prášek nerozpustí. S lahvičkou netřepejte. Rekonstituce je obvykle ukončena během 10 až 15 minut po přidání vody, ale může trvat i 30 minut. Rekonstituovaný roztok chraňte před slunečním světlem.

Pokud se k rekonstituci přípravku Benlysta používá mechanické zařízení pro rekonstituci, nesmí překročit 500 otáček za minutu a lahvičkou se nesmí míchat déle než 30 minut.

2) Před naředěním přípravku Benlysta

Jakmile je rekonstituce dokončena, roztok má být opalescentní a bezbarvý až světle žlutý, bez viditelných částic. Mohou v něm být malé vzduchové bubliny, které se očekávají a jsou přijatelné.

120mg injekční lahvička

Po rekonstituci lze z každé injekční lahvičky o objemu 5 ml odebrat objem 1,5 ml (odpovídající 120 mg belimumabu).

400mg injekční lahvička

Po rekonstituci lze z každé injekční lahvičky o objemu 20 ml odebrat objem 5 ml (odpovídající 400 mg belimumabu).

3) Jak ředit roztok pro infuzi

Rekonstituovaný léčivý přípravek se ředí do 250 ml 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem. Pro pacienty, jejichž tělesná hmotnost je nižší nebo rovna 40 kg, lze zvážit použití infuzních vaků se 100 ml tohoto rozpouštědla za předpokladu, že výsledná koncentrace belimumabu v infuzním vaku nepřesáhne 4 mg/ml.

Intravenózní roztok 5% glukózy není s přípravkem Benlysta kompatibilní a nesmí se použít.

Z 250ml (nebo 100ml) infuzního vaku nebo lahve 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem se odebere a znehodnotí objem odpovídající objemu rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta, který je nutný pro přípravu pacientovy dávky. Poté se přidá objem rekonstituovaného roztoku přípravku Benlysta do infuzního vaku nebo lahve. Opatrně obraťte vak nebo láhev, aby se roztok promíchal. Veškerý nepoužitý roztok v lahvičce musí být znehodnocen.

Před podáním je nutné roztok přípravku Benlysta prohlédnout, zda v něm nejsou přítomné žádné částice nebo zda není jakkoli zbarvený. Pokud jsou přítomné částice hmoty nebo zbarvení, roztok znehodnoťte.

Rekonstituovaný roztok, pokud se nepoužije okamžitě, je nutné chránit před přímým slunečním světlem a uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Roztoky naředěné do infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 0,45% infuzního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem mohou být uchovávány při teplotě 2 °C - 8 °C nebo při pokojové teplotě (15 °C - 25 °C).

Celkový čas od rekonstituce přípravku Benlysta do ukončení infuze nesmí překročit 8 hodin.

4) Jak se naředěný roztok podává

Přípravek Benlysta se podává infuzí po dobu 1 hodiny.

Přípravek Benlysta se nesmí podávat ve stejné intravenózní lince společně s dalšími přípravky. Mezi přípravkem Benlysta a vaky z polyvinylchloridu ani polyolefinu nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS) uložené jako podmínka registrace pro výše uvedené léčivé přípravky, dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje ze závěrečné zprávy studie PASS dospěl výbor PRAC k závěru, že jsou odůvodněny změny informací o přípravku a podmínek rozhodnutí o registraci, včetně odstranění označení dalšího sledování (černého trojúhelníku) z informací o přípravku a odstranění informací o studii PASS z přílohy II.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie pro výše uvedené léčivé přípravky, výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.