

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba.

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo, proizvedeno na staničnoj liniji sisavaca (NS0) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,1 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti 6 i osmolalnosti od 270 - 320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Benlysta je indicirana kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 5 ili više godina s aktivnim sistemskim eritematoznim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) s pozitivnim autoprotočutijelima, koji imaju visok stupanj aktivnosti bolesti (npr. pozitivna anti-dsDNA protutijela i snižene vrijednosti komplementa) unatoč standardnoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Benlysta je u kombinaciji s osnovnim imunosupresivnim terapijama indicirana za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Benlysta treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u dijagnostici i liječenju SLE-a. Preporučuje se prvu supkutanu injekciju lijeka Benlysta primijeniti pod nadzorom zdravstvenog radnika u okruženju koje je dovoljno opremljeno za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti, ako to bude potrebno. Zdravstveni radnik mora bolesniku pružiti odgovarajuću obuku o tehnici supkutanog injiciranja i educirati ga o znakovima i simptomima reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Bolesnik može sam injicirati lijek Benlysta ili mu ga može primijeniti njegovatelj nakon što zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno.

Bolesnicima mlađima od 10 godina, lijek Benlysta u napunjenoj brizgalici mora primijeniti zdravstveni radnik ili obučeni njegovatelj.

Doziranje

SLE

Stanje bolesnika potrebno je kontinuirano procjenjivati. Ako nakon 6 mjeseci liječenja nema poboljšanja u kontroli bolesti, mora se razmotriti prekid liječenja lijekom Benlysta.

Odrasli

Preporučena doza je 200 mg supkutano jedanput tjedno. Doziranje se ne temelji na tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.2).

Djeca i adolescenti (u dobi od 5 do manje od 18 godina)

Preporučena supkutana doza određuje se na temelju tjelesne težine (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Tjelesna težina	Preporučena doza
≥ 50 kg	200 mg jedanput tjedno
30 do < 50 kg	200 mg svakih 10 dana
15 do < 30 kg	200 mg svaka 2 tjedna

Lupusni nefritis

Odrasli

U bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji započinju liječenje lijekom Benlysta preporučeni režim primjene je 400 mg (dvije injekcije od 200 mg) jedanput tjedno za prve 4 doze, a zatim 200 mg jedanput tjedno. U bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji nastavljaju liječenje lijekom Benlysta preporučena doza je 200 mg jedanput tjedno. Benlysta se mora primjenjivati u kombinaciji s kortikosteroidima i mikofenolatom ili ciklofosfamidom za uvodno liječenje, odnosno u kombinaciji s mikofenolatom ili azatioprinom za terapiju održavanja. Stanje bolesnika potrebno je kontinuirano procjenjivati.

Propuštene doze

Ako se propusti doza, preporučuje se primijeniti je što je prije moguće. Nakon toga bolesnik može nastaviti primjenjivati lijek prema uobičajenom rasporedu ili započeti novi raspored primjene, počevši od dana primjene propuštene doze.

Promjena dana za primjenu lijeka

Ako bolesnik želi promijeniti dan kada primjenjuje lijek, novu dozu može primijeniti onaj dan u tjednu kada želi uzimati lijek. Nakon toga može nastaviti primjenjivati lijek prema novom rasporedu primjene, čak i ako je interval doziranja u tom trenutku kraći od uobičajenog.

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

Ako se bolesnika sa SLE-om prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, prva supkutana injekcija mora se primijeniti 1 do 4 tjedna nakon posljednje intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Lupusni nefritis

Ako se bolesnika s lupusnim nefritisom prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, preporučuje se prvu supkutanu dozu od 200 mg primijeniti 1 do 2 tjedna nakon posljednje intravenske doze. Prelazak se može obaviti u bilo kojem trenutku nakon što bolesnik primi prve 2 intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Lijek Benlysta u starijih bolesnika mora se primjenjivati s oprezom. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Belimumab je ispitan na ograničenom broju bolesnika sa SLE-om i oštećenjem funkcije bubrega. Na temelju dostupnih informacija, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog nedostatka podataka, oprez se ipak savjetuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena specifična ispitivanja lijeka Benlysta u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Malo je vjerojatno da će za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

SLE

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u djece mlađe od 5 godina ili tjelesne težine manje od 15 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Lupusni nefritis

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Napunjena brizgalica smije se upotrijebiti samo za supkutanu injekciju. Preporučena mjesta za injiciranje su abdomen ili bedro. Kod injiciranja na istom području, bolesnicima se mora savjetovati da za svaku injekciju odaberu drugo mjesto za injiciranje. Lijek se ne smije injicirati u područja gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Kad se doza od 400 mg primjenjuje u isto područje, preporučuje se 2 zasebne injekcije od 200 mg primijeniti na udaljenosti od najmanje 5 cm.

Sveobuhvatne upute za supkutanu primjenu lijeka Benlysta napunjenom brizgalicom navedene su na kraju upute o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu korak po korak“).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Benlysta nije ispitivana u sljedećim skupinama bolesnika i njezina se primjena ne preporučuje kod:

- teškog aktivnog lupusa središnjeg živčanog sustava

- HIV-a
- preboljenog ili aktivnog hepatitisa B ili C
- hipogamaglobulinemije (IgG < 400 mg/dl) ili nedostatka IgA (IgA < 10 mg/dl)
- anamneze transplantacije vitalnih organa ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica/ koštane srži ili transplantacije bubrega.

Istodobna primjena s ciljanom terapijom za B limfocite

Dostupni podaci ne podržavaju istodobnu primjenu rituksimaba uz lijek Benlysta u bolesnika sa SLE-om (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se Benlysta primjenjuje istodobno s drugom ciljanom terapijom za B limfocite.

Preosjetljivost

Primjena lijeka Benlysta supkutanim ili intravenskim putem može rezultirati reakcijama preosjetljivosti koje mogu biti teške pa i smrtonosne. U slučaju teške reakcije, primjena lijeka Benlysta mora se prekinuti, te primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2). Rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti najveći je kod prve dvije doze; međutim, taj se rizik mora uzeti u obzir prilikom svake primjene. Bolesnici s anamnezom alergije na različite lijekove ili značajnom preosjetljivošću mogu biti pod povećanim rizikom. Također je zapažena ponovna pojava klinički značajnih reakcija nakon početno odgovarajućeg zbrinjavanja simptoma (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Bolesnike se mora upoznati s mogućnošću pojave reakcija preosjetljivosti na dan primjene kao i nekoliko dan nakon toga, i biti informirani o mogućim znakovima i simptomima takvih reakcija te mogućnosti njihove ponovljene pojave. Bolesnike se mora upozoriti da u slučaju pojave bilo kojeg od tih simptoma odmah potraže medicinsku pomoć. Bolesniku mora biti dostupna uputa o lijeku. Primijećene su i neakutne reakcije kasne preosjetljivosti koje su uključivale simptome poput osipa, mučnine, umora, mialgije, glavobolje i edema lica.

U kliničkim ispitivanjima intravenske primjene ozbiljne infuzijske reakcije i reakcije preosjetljivosti uključivale su anafilaktičku reakciju, bradikardiju, hipotenziju, angioedem i dispneju. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Benlysta prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (dio 4.4).

Infekcije

Mehanizam djelovanja belimumaba mogao bi u odraslih i djece s lupusom povećati rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije, a rizik bi mogao biti naročito povećan u mlađe djece. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija ozbiljnih infekcija je bila slična u skupini koja je primala lijek Benlysta i skupini koja je primala placebo, međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) javljale su se češće kod bolesnika koji su primali lijek Benlysta u usporedbi sa placeboom (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja lijekom Benlysta treba se razmotriti cijepljenje protiv pneumokoka. Liječenje lijekom Benlysta se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim ozbiljnim infekcijama (uključujući ozbiljne kronične infekcije). Liječnici trebaju biti oprezni i pažljivo procijeniti očekuje li se da će korist nadmašiti rizik kad razmatraju primjenu lijeka Benlysta u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija. Liječnici trebaju savjetovati bolesnike da se obrate svom liječniku ako razviju simptome infekcije. Bolesnici koji razviju infekciju za vrijeme liječenja lijekom Benlysta moraju biti pod pomnim nadzorom te se treba pažljivo razmotriti prekid terapije imunosupresivima uključujući lijek Benlysta dok se infekcija ne riješi. Rizik primjene lijeka Benlysta u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom nije poznat.

Depresija i suicidalnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene psihijatrijski poremećaji (depresija, suicidalne misli i ponašanje, uključujući samoubojstva) prijavljeni su češće u bolesnika koji

su primali lijek Benlysta (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Benlysta liječnici trebaju ocijeniti rizik od depresije i samoubojstva, uzimajući u obzir bolesnikovu anamnezu i trenutčan psihijatrijski status, te trebaju nastaviti nadzirati bolesnike tijekom liječenja. Liječnici moraju uputiti bolesnike (a po potrebi i njegovatelje) da se u slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih simptoma obrate svom liječniku. U bolesnika kod kojih se razviju takvi simptomi treba razmotriti prekid liječenja.

Teške kožne nuspojave

Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome SJS-a i TEN-a te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Benlysta i razmotriti zamjensko liječenje. Ako se u bolesnika tijekom primjene lijeka Benlysta razviju SJS ili TEN, tom se bolesniku više nikada ne smije ponovno uvesti liječenje lijekom Benlysta.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Liječnici moraju osobito pripaziti na simptome koji ukazuju na PML, a koje bolesnici možda ne primjećuju (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome ili znakove). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočila moguća pojava ili pogoršanje tih simptoma i znakova, a ako se oni pojave, mora se razmotriti upućivanje bolesnika neurologu i uvođenje odgovarajućih dijagnostičkih mjera za PML kako je klinički indicirano. Ako se sumnja na PML, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se obustaviti sve dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se prekinuti.

Imunizacija

Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati 30 dana prije ili istodobno s lijekom Benlysta, budući da klinička sigurnost nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osoba koje primaju živa cjepiva na bolesnike koji primaju lijek Benlysta.

Zbog svog mehanizma djelovanja, belimumab može interferirati s odgovorom na imunizacije. Međutim u malom ispitivanju u kojem se ocjenjivao odgovor na 23-valentno pneumokokno cjepivo, ukupni imuni odgovori na različite serotipove bili su slični u bolesnika sa SLE-om koji su primali lijek Benlysta u usporedbi s onima koji su primali standardno imunosupresivno liječenje u vrijeme cijepljenja. Nema dovoljno podataka za donošenje zaključka o odgovoru na druga cjepiva.

Prema ograničenim podacima, Benlysta ne utječe značajno na sposobnost održavanja zaštitnog imunog odgovora na imunizacije primljene prije primjene lijeka Benlysta. U jednom se podispitivanju pokazalo da je mala skupina bolesnika koji su prethodno primili cjepivo protiv tetanusa, pneumokoka ili gripe zadržala zaštitne titre nakon liječenja lijekom Benlysta.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Imunomodulatorni lijekovi, uključujući lijek Benlysta, mogu povećati rizik od nastanka malignih tumora. Preporučuje se oprez pri razmatranju terapije lijekom Benlysta u bolesnika s anamnezom maligne bolesti ili pri procjeni nastavka liječenja u bolesnika koji su razvili maligni tumor. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su razvili malignu neoplazmu unutar posljednjih 5 godina, uz iznimku onih s bazocelularnim ili planocelularnim karcinomom kože, ili karcinomom cerviksa uterusa, koji je bio u potpunosti odstranjen i odgovarajuće liječen.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži polisorbitat 80 (vidjeti dio 2), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Povišene razine određenih citokina tijekom kronične upale potiskuju stvaranje nekih CYP450 enzima. Nije poznato bi li belimumab mogao biti neizravan modulator takvih citokina. Ne može se isključiti rizik da će belimumab neizravno smanjiti aktivnost CYP enzima. Potrebno je razmotriti terapijsko praćenje kada se liječenje belimumabom uvodi ili prekida u bolesnika koji se liječe supstratima CYP enzima uskog terapijskog indeksa, čija se doza individualno prilagođava (npr. varfarinom).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Benlysta i još barem 4 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Benlysta u trudnica su ograničeni. Uz očekivani farmakološki učinak, tj. smanjenje broja B limfocita, ispitivanja na životinjama provedena na majmunima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Benlysta se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist ne opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Benlysta u majčino mlijeko u ljudi i apsorbira li se sistemski nakon ingestije. Međutim, belimumab je pronađen u mlijeku ženki majmuna nakon davanja 150 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna.

S obzirom na to da se majčina protutijela (IgG) izlučuju u majčino mlijeko, preporučuje se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Benlysta, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima belimumaba na plodnost u ljudi. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu formalno procjenjivani u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakologija belimumaba ne predviđa nikakve štetne učinke pri takvim aktivnostima. Preporučuje se imati na umu kliničko stanje pojedinca i profil nuspojava lijeka Benlysta prilikom razmatranja sposobnosti bolesnika za obavljanje zadataka koji zahtijevaju prosuđivanje, motorne ili kognitivne vještine.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost belimumaba u bolesnika sa SLE-om ocjenjivana je u trima predregistracijskim, placebom kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene i jednom naknadnom regionalnom placebom kontroliranom ispitivanju intravenske primjene, jednom placebom kontroliranom ispitivanju

supkutane primjene i dvama placebo kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene provedenima nakon stavljanja lijeka u promet; sigurnost u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom ocjenjivala se u jednom placebo kontroliranom ispitivanju intravenske primjene.

Podaci navedeni u sljedećoj tablici odnose se na izloženost lijeku u 674 bolesnika sa SLE-om iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja i 470 bolesnika iz naknadnog placebo kontroliranog ispitivanja koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom sat vremena 0., 14. i 28. dana, a nakon toga svakih 28 dana tijekom najviše 52 tjedna) te u 556 bolesnika sa SLE-om liječenih supkutanom formulacijom lijeka Benlysta (200 mg jedanput tjedno tijekom najviše 52 tjedna). Prikazani podaci o sigurnosti uključuju podatke i nakon 52. tjedna u nekih bolesnika sa SLE-om. Podaci dodatno odražavaju i izloženost lijeku u 224 bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom najviše 104 tjedna). Uključeni su i podaci o slučajevima prijavljenima nakon stavljanja lijeka u promet.

Većina bolesnika istodobno je dobivala jedan ili više lijekova za SLE: kortikosteroide, imunomodulatorne lijekove, antimalarike, nesteroidne protuupalne lijekove.

Nuspojave su bile prijavljene u 84% bolesnika liječenih lijekom Benlysta, te u 87% bolesnika liječenih placebo. Najčešće prijavljena nuspojava ($\geq 5\%$ bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji sa standardnom terapijom, te sa stopom $\geq 1\%$ višom od placeba) bio je nazofaringitis. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava bio je 7% za bolesnike liječene lijekom Benlysta te 8% za one liječene placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 5\%$ bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji su primali lijek Benlysta plus standardno liječenje) bile su infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova i herpes zoster. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 12,9% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta te 12,9% među onima koji su primali placebo.

Teške kožne nuspojave: Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Koristile su se sljedeće kategorije učestalosti:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najveća učestalost zabilježena kod bilo koje od dviju formulacija.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije ¹	vrlo često	bakterijske infekcije, npr. bronhitis, infekcija mokraćnih putova
	često	virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	često	reakcije preosjetljivosti ²
	manje često	anafilaktička reakcija
	rijetko	neakutne reakcije kasne preosjetljivosti
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija
	manje često	suicidalno ponašanje, suicidalne misli
Poremećaji živčanog sustava	često	migrena
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	reakcije na mjestu injiciranja ³ , urtikarija, osip
	manje često	angioedem
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije ² , pireksija

¹Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4. „Infekcije“ za daljnje informacije.

²„Reakcije preosjetljivosti“ obuhvaćaju skupinu termina, uključujući anafilaksiju, te se mogu manifestirati kao niz simptoma koji uključuju hipotenziju, angioedem, urtikariju ili drugu vrstu osipa, pruritus i dispneju. „Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije“ obuhvaćaju skupinu termina te se mogu manifestirati kao niz simptoma uključujući bradikardiju, mialgiju, glavobolju, osip, urtikariju, pireksiju, hipotenziju, hipertenziju, omaglicu i artralgiu. Uslijed preklapanja znakova i simptoma, u svim slučajevima nije moguće razlikovati reakcije preosjetljivosti od sistemskih reakcija povezanih s infuzijom ili injekcijom.

³Odnosi se samo na formulaciju za supkutanu primjenu.

Opis odabranih nuspojava

Podaci navedeni u nastavku objedinjeni su iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja intravenske primjene (samo intravenska doza od 10 mg/kg tjelesne težine) i kliničkog ispitivanja supkutane

primjene. „Infekcije“ i „Psihijatrijski poremećaji“ uključuju i podatke prikupljene u ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet.

Sistemske reakcije povezane s infuzijom ili injekcijom i preosjetljivost: Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije i preosjetljivost uglavnom su zabilježene na dan primjene, no akutne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti i nekoliko dana nakon primjene. Bolesnici koji u anamnezi imaju alergiju na više lijekova ili značajne reakcije preosjetljivosti mogu biti pod povećanim rizikom.

Incidencija infuzijskih reakcija i reakcija preosjetljivosti koje su se javile unutar 3 dana nakon intravenske infuzije bila je 12% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 10% u skupini koja je primala placebo, uz 1,2% bolesnika u prvoj, odnosno 0,3% u drugoj skupini koji su zahtijevali trajni prekid liječenja.

Incidencija sistemskih reakcija i reakcija preosjetljivosti koje su se javile unutar 3 dana nakon supkutane injekcije iznosila je 7% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 9% u skupini koja je primala placebo. Klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane sa supkutano primijenjenim lijekom Benlysta koje su zahtijevale trajni prekid liječenja prijavljene su u 0,2% bolesnika koji su primali lijek Benlysta te niti u jednog bolesnika koji je primao placebo.

Infekcije: Ukupna incidencija infekcija u predregistracijskim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene kod SLE-a iznosila je 63% i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo. Infekcije koje su se javile u najmanje 3% bolesnika koji su primali lijek Benlysta te barem 1% češće nego u bolesnika koji su primali placebo bile su virusna infekcija gornjih dišnih putova, bronhitis i bakterijska infekcija mokraćnih putova. Ozbiljne infekcije javile su se u 5% bolesnika i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo; ozbiljne oportunističke infekcije činile su 0,4% odnosno 0% tih slučajeva. Infekcije koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 0,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta i 1,5% bolesnika koji su primali placebo. Neke su infekcije bile teške ili su imale smrtni ishod.

Za informacije o infekcijama opaženima u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om vidjeti odlomak „Pedijatrijska populacija“ u nastavku.

U ispitivanju kod lupusnog nefritisa bolesnici su primali standardno liječenje kao osnovnu terapiju (vidjeti dio 5.1), a ukupna incidencija infekcija iznosila je 82% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta, u usporedbi sa 76% među onima koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije javile su se u 13,8% bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 17,0% onih koji su primali placebo. Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su u 0,9% (2/224) bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 0,9% (2/224) onih koji su primali placebo.

U randomiziranom dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju sigurnosti kod SLE-a nakon stavljanja lijeka u promet (BEL115467) koje je ocjenjivalo smrtnost i specifične štetne događaje kod odraslih, ozbiljne infekcije pojavile su se u 3,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) u usporedbi s 4,1% bolesnika koji su primali placebo. Međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) dogodile su se u 0,45% (9/2002) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u odnosu na 0,15% (3/2001) bolesnika koji su primali placebo, dok je učestalost smrtnosti od svih uzroka iznosila 0,50% (10/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta u odnosu na 0,40% (8/2001) u bolesnika koji su primali placebo. Većina infekcija sa smrtnim ishodom zabilježena je tijekom prvih 20 tjedana liječenja lijekom Benlysta.

Psihijatrijski poremećaji: U predregistracijskim kliničkim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,2% (8/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,4% (3/675) bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,6% (4/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,3% (2/675) onih koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom Benlysta zabilježena su dva slučaja samoubojstva (uključujući jedan u bolesnika koji je primao lijek Benlysta u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine).

U ispitivanju kod SLE-a koje je provedeno nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,0% (20/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,3% (6/2001) onih koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,3% (7/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te < 0,1% (1/2001) onih koji su primali placebo. Ukupna incidencija ozbiljnih suicidalnih misli ili ponašanja ili samoozljeđivanja bez suicidalne namjere iznosila je 0,7% (15/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,2% (5/2001) u skupini koja je primala placebo. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan slučaj samoubojstva.

U navedenim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a mogli su sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje.

U kliničkom ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a, u kojem nisu mogli sudjelovati bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 0,2% (1/556) bolesnika koji su primali lijek Benlysta, dok u onih koji su primali placebo nije zabilježen nijedan takav događaj. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan ozbiljan događaj povezan s depresijom te nijedan slučaj samoubojstva.

Leukopenija: Incidencija leukopenije koja je prijavljena kao štetni događaj u bolesnika sa SLE-om iznosila je 3% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 2% u skupini koja je primala placebo.

Reakcije na mjestu injiciranja: Učestalost reakcija na mjestu injiciranja u ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a iznosila je 6,1% (34/556) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 2,5% (7/280) u bolesnika koji su primali placebo. Te reakcije na mjestu injiciranja (najčešće bol, eritem, hematoma, pruritus i induracija) bile su blage do umjerene težine. Većina ih nije zahtijevala prekid primjene lijeka.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika temelji se na jednom ispitivanju supkutane primjene i jednom ispitivanju intravenske primjene.

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju u kojem je 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) sa SLE-om primalo supkutane doze lijeka Benlysta kojima se postiže izloženost usporediva onoj u odraslih (200 mg prema fiksnom intervalu primjene utemeljenom na tjelesnoj težini, uz istodobno primijenjenu osnovnu terapiju), sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika koji su primali supkutane doze lijeka Benlysta bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom belimumaba.

U 52-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su 53 bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) primala lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana, uz istodobno primijenjenu osnovnu terapiju) nisu opaženi novi sigurnosni signali u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 12 ili više godina (n = 43). Podaci o sigurnosti primjene u djece mlađe od 12 godina (n = 10) su ograničeni.

Infekcije

Bolesnici u dobi od 5 do 11 godina: Infekcije su prijavljene u 8/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/3 bolesnika koja su primala placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 1/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 2/3 bolesnika koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina: Infekcije su prijavljene u 22/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 25/37 bolesnika koji su primali placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/37 bolesnika koji su primali placebo. U otvorenom produžetku ispitivanja zabilježena je jedna infekcija sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenog intravenskom formulacijom lijeka Benlysta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno kliničko iskustvo s predoziranje lijekom Benlysta. Prijavljene nuspojave povezane sa slučajevima predoziranja su u skladu s onima očekivanim za belimumab.

Dvije doze do 20 mg/kg tjelesne težine primijenjene su u razmaku od 21 dan putem intravenske infuzije bez porasta incidencije ili težine nuspojava u usporedbi s dozama od 1, 4 ili 10 mg/kg tjelesne težine.

U slučaju nenamjernog predoziranja, bolesnike treba pomno nadgledati i pružiti odgovarajuću potpurnu skrb sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska antitijela, ATK oznaka: L04AG04

Mehanizam djelovanja

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo specifično za topivi humani protein – stimulator B limfocita (BlyS, također poznat kao BAFF i TNFSF13B). Belimumab blokira vezanje topivog BlyS, koji je faktor za preživljavanje B limfocita, za njegove receptore na B limfocitima. Belimumab se ne veže na B limfocite izravno, već vežući BlyS inhibira preživljavanje B limfocita, uključujući autoreaktivne B limfocite, te reducira diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje proizvode imunoglobuline.

Razine BlyS proteina povišene su u bolesnika sa SLE-om i ostalim autoimunim bolestima. Postoji povezanost između razina BlyS u plazmi i aktivnosti SLE-a. Relativni doprinos razina BlyS patofiziologiji samog SLE-a nije u potpunosti razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Medijan vrijednosti IgG-a u 52. tjednu smanjio se za 11% u bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta, dok se u onih koji su primali placebo povećao za 0,7%.

Među bolesnicima koji su imali anti-dsDNA protutijela na početku ispitivanja, medijan vrijednosti anti-dsDNA protutijela u 52. tjednu smanjio se za 56% u bolesnika liječenih lijekom Benlysta, u usporedbi s 41% u onih koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su imali anti-dsDNA protutijela na početku ispitivanja, 18% onih liječenih lijekom Benlysta postiglo je do 52. tjedna konverziju tj. negativnost anti-dsDNA, u usporedbi s 15% onih koji su primali placebo.

U bolesnika sa SLE-om i niskom razinom komplementa, normalizacija razine C3 i C4 opažena je do 52. tjedna u 42% odnosno 53% bolesnika koji su primali lijek Benlysta, te 21% odnosno 20% bolesnika koji su primali placebo.

Benlysta je do 52. tjedna značajno snizila razine cirkulirajućih ukupnih, prijelaznih, naivnih i SLE B limfocita, kao i plazma stanica. Sniženje razina naivnih i prijelaznih B limfocita, kao i

SLE B limfocita, opaženo je već u 8. tjednu. Razine memorijskih stanica na početku su porasle, a zatim su do 52. tjedna postupno padale prema početnim vrijednostima.

Odgovor razina B limfocita i IgG-a na dugoročno liječenje intravenski primijenjenim lijekom Benlysta ocjenjivao se u nekontroliranom produžetku kliničkog ispitivanja kod SLE-a. Nakon 7 i pol godina liječenja (uključujući 72 tjedna primarnog ispitivanja), zabilježeno je značajno i postojano smanjenje različitih podskupina B limfocita koje je dovelo do sniženja broja naivnih B limfocita s medijanom od 87%, memorijskih B limfocita od 67%, aktiviranih B limfocita od 99% te sniženjem u broju plazma stanica s medijanom od 92% nakon više od 7 godina liječenja. Nakon otprilike 7 godina, zabilježeno je smanjenje razine IgG protutijela s medijanom od 28%, a u 1,6% ispitanika je zabilježeno sniženje razine IgG-a ispod 400 mg/dl. Tijekom ispitivanja, prijavljena incidencija nuspojava općenito je ostala stabilna ili se smanjila.

Nakon primjene lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) ili placeba u bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom opažen je porast serumskih razina IgG-a, koji je bio povezan sa smanjenom proteinurijom. U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u onoj liječenoj lijekom Benlysta opažen je manji porast serumskih razina IgG-a, što je bilo očekivano s obzirom na poznati mehanizam djelovanja belimumaba. U 104. tjednu medijan postotnog povišenja razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 17% uz lijek Benlysta te 37% uz placebo. Opažena sniženja vrijednosti autoprotutijela, povišenja razina komplementa i smanjena ukupnog broja cirkulirajućih B limfocita te broja različitih podskupina B limfocita odgovarala su onima opaženima u ispitivanjima kod SLE-a.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) i jednom ispitivanju supkutane primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om (u dobi od 10 do 17 godina) farmakodinamički je odgovor bio u skladu s podacima zabilježenima u odraslih.

Imunogenost

U ispitivanju supkutane primjene, u kojem su se testirali serumski uzorci prikupljeni u više od 550 odraslih bolesnika sa SLE-om, nisu pronađena protutijela na belimumab ni tijekom ni nakon liječenja belimumabom u supkutanoj dozi od 200 mg. U ispitivanju kod lususnog nefritisa, u kojem su 224 odrasla bolesnika primala lijek Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine, nisu utvrđena protutijela na belimumab.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om u dobi od 6 do 17 godina (n = 53) i jednom ispitivanju supkutane primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om u dobi od 10 do 17 godina (n = 25) ni u jednoga se bolesnika nisu razvila protutijela na belimumab.

Klinička djelotvornost i sigurnost

SLE

Supkutana injekcija

Djelotvornost supkutano primijenjenog lijeka Benlysta ocjenjivala se u 52-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (HGS1006-C1115; BEL112341) provedenom u 836 odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima *American College of Rheumatology*. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali aktivnu SLE bolest, definiranu indeksom SELENA-SLEDAI ≥ 8 i pozitivnim testom na antinuklearna protutijela (ANA ili anti-dsDNA) (ANA titar $\geq 1:80$ i/ili pozitivan test na anti-dsDNA [≥ 30 jedinica/ml]) na probiru. Bolesnici su bili na stabilnoj terapiji za SLE (standardna skrb) koja se sastojala od bilo kojih od sljedećih lijekova (samih ili u kombinaciji): kortikosteroida, antimalaričkih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili drugih imunosupresiva. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s teškim aktivnim lususom središnjeg živčanog sustava ili teškim aktivnim lususnim nefritisom.

Ispitivanje se provodilo u SAD-u, Južnoj Americi, Europi i Aziji. Medijan dobi bolesnika iznosio je 37 godina (raspon: 18 – 77 godina), a većina je bolesnika (94%) bila ženskog spola. Osnovno liječenje uključivalo je kortikosteroide (86%; 60% bolesnika primalo je dozu od > 7,5 mg/dan ekvivalenta prednizona), imunosupresive (46%) i antimalarike (69%). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje belimumaba u dozi od 200 mg ili placeba supkutano jedanput tjedno tijekom 52 tjedna.

Na početku ispitivanja je 62,2% bolesnika imalo visoki stupanj aktivnosti bolesti (SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 10), u 88% bolesnika zahvaćene su bile koža i sluznice, u 78% bolesnika mišićno-koštani sustav, u 8% hematološki sustav, u 12% bubrezi te u 8% vaskularni sustav.

Kao primarna mjera ishoda djelotvornosti korištena je kompozitna mjera ishoda (indeks odgovora SLE-a - *SLE Responder Index* [SRI]) koja je definirala odgovor na terapiju kao postizanje svakog od sljedećih navedenih kriterija, nakon 52 tjedna u usporedbi s početnom procjenom:

- smanjenje rezultata SELENA-SLEDAI za ≥ 4 boda, i
- bez novih bodova zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ili dva nova boda zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG B, i
- bez pogoršanja (porast bodova za $< 0,30$) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment score*).

Indeks odgovora SLE-a mjeri poboljšanje vezano uz aktivnost bolesti, bez pogoršanja u bilo kojem organskom sustavu ili u općem stanju bolesnika.

Tablica 1. Stopa odgovora u 52. tjednu

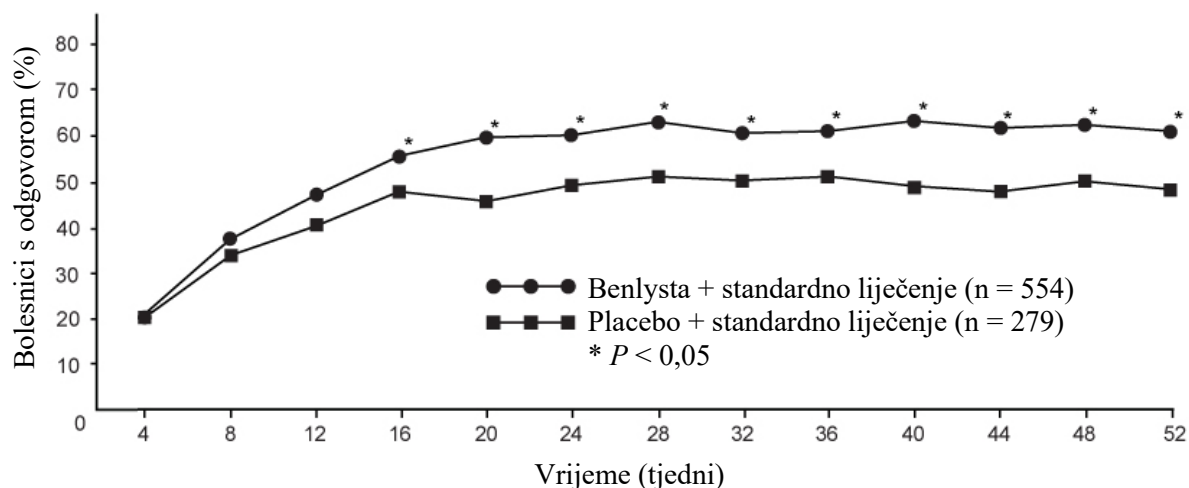
Odgovor ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg tjedno (n = 554)
Indeks odgovora SLE-a	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Opažena razlika naspram placeba		12,98%
Omjer izgleda (95% CI) naspram placeba		1,68 (1,25; 2,25)
Komponente indeksa odgovora SLE-a		
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹ Analize nisu uključivale ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena bilo koje komponente (1 u skupini koja je primala placebo; 2 u skupini koja je primala lijek Benlysta).

² Svi su bolesnici primali standardnu terapiju.

Razlike između liječenih skupina postale su primjetne do 16. tjedna, a održale su se do 52. tjedna (Slika 1).

Slika 1. Udio bolesnika s odgovorom prema SRI indeksu po posjetima



Egzacerbacije SLE-a bile su definirane prema modificiranom SELENA-SLEDAI SLE indeksu egzacerbacija (*SELENA-SLEDAI SLE Flare Index*). Rizik od prve egzacerbacije se tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja smanjio za 22% u skupini koja je primala lijek Benlysta u odnosu na onu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,78; $p = 0,0061$). Medijan vremena do prve egzacerbacije među bolesnicima koji su je doživjeli bio je dulji u bolesnika koji su primali lijek Benlysta nego u onih koji su primali placebo (190 dana naspram 141 dan). Teške egzacerbacije su tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja opažene u 10,6% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Benlysta i 18,2% onih u skupini koja je primala placebo (opažena razlika između liječenja = -7,6%). Rizik od teških egzacerbacija se tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja smanjio za 49% u skupini koja je primala lijek Benlysta u odnosu na onu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,51; $p = 0,0004$). Medijan vremena do prve teške egzacerbacije među bolesnicima koji su doživjeli tešku egzacerbaciju bio je dulji u bolesnika koji su primali lijek Benlysta nego u onih koji su primali placebo (171 dan naspram 118 dana).

Postotak bolesnika koji su na početku ispitivanja primali više od 7,5 mg prednizona (ili ekvivalenta) na dan, a kojima je prosječna doza kortikosteroida bila smanjena za barem 25% u odnosu na početnu vrijednost, na dozu ekvivalentnu $\leq 7,5$ mg prednizona na dan tijekom 40. - 52. tjedna, iznosio je 18,2% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 11,9% u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0732$).

Primjena lijeka Benlysta pokazala je poboljšanje po pitanju umora u odnosu na placebo, mjereno po FACIT-Fatigue ljestvici. Prilagođena srednja vrijednost promjene rezultata od početne vrijednosti u 52. tjednu ispitivanja značajno je veća uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (4,4 naspram 2,7; $p = 0,0130$).

Analiza primarne mjere ishoda prema podskupinama pokazala je da je najveća korist uočena u bolesnika s višom aktivnošću bolesti na početku ispitivanja, uključujući bolesnike sa SELENA-SLEDAI rezultatima ≥ 10 , bolesnike koji zahtijevaju steroide kako bi kontrolirali svoju bolest ili bolesnike s niskim razinama komplementa.

Veći relativan odgovor opažen je i u dodatnoj, prethodno identificiranoj serološki aktivnoj skupini bolesnika s ishodišno sniženim komplementom i pozitivnim anti-dsDNA; vidjeti tablicu 2 za rezultate u toj skupini s većom aktivnošću bolesti.

Tablica 2. Bolesnici s ishodišno sniženim vrijednostima komplementa i pozitivnim anti-dsDNA

Podskupina	Pozitivna anti-dsDNA I sniženi komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg tjedno
Stopa SRI odgovora u 52. tjednu ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		17,41
Teške egzacerbacije tijekom 52 tjedna:	(n = 108)	(n = 248)
Bolesnici s teškom egzacerbacijom (%)	31,5	14,1
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		17,4
Vrijeme do teške egzacerbacije [omjer hazarda (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Smanjenje prednizona $\geq 25\%$ od početne vrijednosti, na $\leq 7,5$ mg/dan, tijekom 24. do 52. tjedna ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		9,3
Poboljšanje FACIT-fatigue zbroja u 52. tjednu u odnosu na ishodišnu vrijednost (srednja vrijednost):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (medijan razlike)		2,1

¹ Analiza stope SRI odgovora u 52. tjednu nije uključivala ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena (2 u skupini koja je primala lijek Benlysta).

² U bolesnika s početnom dozom prednizona > 7,5 mg/dan.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u kombinaciji s jednim ciklusom rituksimaba ispitivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, 104-tjednom ispitivanju faze III koje je uključivalo 292 bolesnika (BLISS-BELIEVE). Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika sa statusom kontrole bolesti, koji se definirao kao SLEDAI-2K rezultat ≤ 2 , postignut bez primjene imunosupresiva i uz kortikosteroide u dozi ekvivalentnoj ≤ 5 mg prednizona na dan u 52. tjednu. To je postiglo 19,4% (n = 28/144) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom odnosno 16,7% (n = 12/72) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom (omjer izgleda: 1,27; 95% CI: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Opažena je veća učestalost štetnih događaja (91,7% naspram 87,5%), ozbiljnih štetnih događaja (22,2% naspram 13,9%) i ozbiljnih infekcija (9,0% u odnosu na 2,8%) u bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom u odnosu na bolesnike liječene lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom.

Lupusni nefritis

Supkutana injekcija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u supkutanoj dozi od 200 mg u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritsom temelji se na podacima o primjeni lijeka Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te na farmakokinetičkom modeliranju i simulaciji (vidjeti dio 5.2).

U prethodno opisanom ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a nisu mogli sudjelovati bolesnici s teškim aktivnim lususnim nefritisom; međutim, na početku ispitivanja u 12% bolesnika bolest je zahvaćala bubrežnu domenu (na temelju indeksa SELENA-SLEDAI). U nastavku je opisano ispitivanje provedeno u bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom.

Intravenska infuzija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjenoj intravenski tijekom razdoblja od 1 sata 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana ocjenjivale su se u 104-tjednom, randomiziranom (1:1), dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (BEL114054), provedenom u 448 bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom. Bolesnici su imali kliničku dijagnozu SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a, biopsijom potvrđen lususni nefritis razreda III, IV i/ili V i aktivnu bubrežnu bolest pri probiru koja je zahtijevala standardno liječenje. Standardno liječenje uključivalo je kortikosteroide, i to 0 - 3 intravenske doze metilprednizolona (500 - 1000 mg po primjeni), a zatim 0,5 - 1 mg/kg oralnog prednizolona na dan, do ukupne dnevne doze od ≤ 60 mg na dan, koja se do 24. tjedna postupno smanjivala do ≤ 10 mg na dan, u kombinaciji sa:

- mofetilmikofenolatom u peroralnoj dozi od 1 - 3 g na dan ili mikofenolatnatrijem u peroralnoj dozi od 720 - 2160 mg na dan za uvodno liječenje i terapiju održavanja ili
- ciklofosamidom u intravenskoj dozi od 500 mg svaka 2 tjedna za 6 infuzija za uvodno liječenje, a zatim peroralnim azatioprinom u ciljanoj dozi od 2 mg/kg na dan za terapiju održavanja

Ovo je ispitivanje provedeno u Aziji, Sjevernoj Americi, Južnoj Americi i Europi. Medijan dobi bolesnika iznosio je 31 godinu (raspon: 18 – 77 godina); većina bolesnika (88%) bila je ženskog spola.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (engl. *Primary Efficacy Renal Response*, PERR) u 104. tjednu, koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) i procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 20\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti.

Glavne sekundarne mjere ishoda uključivale su:

- potpun bubrežni odgovor (engl. *Complete Renal Response*, CRR), koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) i eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 10\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti
- PERR u 52. tjednu
- vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti (bubrežni događaj definirao se kao prvi događaj završnog stadija bubrežne bolesti, udvostručenja serumskih vrijednosti kreatinina, pogoršanja bubrežne bolesti [koje se definiralo kao pogoršanje proteinurije i/ili oštećenje bubrežne funkcije] ili primanja nedozvoljene terapije za bubrežnu bolest)

Za mjere ishoda PERR i CRR doza steroida morala se od 24. tjedna smanjiti na ≤ 10 mg na dan da bi se ispitanik mogao smatrati bolesnikom s odgovorom. Za navedene mjere ishoda bolesnici koji su prijevremeno prekinuli liječenje ili primili nedozvoljeni lijek te oni koji su se prijevremeno povukli iz ispitivanja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Udio bolesnika koji su postigli PERR u 104. tjednu bio je značajno veći među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Glavne sekundarne mjere ishoda također su ukazale na značajno poboljšanje uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (tablica 3).

Tablica 3. Rezultati za djelotvornost u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom

Mjera ishoda za djelotvornost	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Opažena razlika u odnosu na placebo	Omjer izgleda/hazarda u odnosu na placebo (95% CI)	P- vrijednost
PERR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	32,3%	43,0%	10,8%	OR: 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Sastavnice PERR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 20% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	50,2%	57,4%	7,2%	OR: 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	19,7%	30,0%	10,3%	OR: 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Sastavnice CRR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći < 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 10% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	39,9%	46,6%	6,7%	OR: 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR u 52. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	35,4%	46,6%	11,2%	OR: 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti¹ Postotak bolesnika s događajem ²	28,3%	15,7%	-		
Vrijeme do događaja [omjer hazarda (95% CI)]			-	HR: 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR u 104. tjednu bio je primarna mjera ishoda za djelotvornost; CRR u 104. tjednu, PERR u 52. tjednu i vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti bili su obuhvaćeni unaprijed specificiranim hijerarhijskim testiranjem.

² Kad su iz analize izuzeti smrtni slučajevi (1 uz lijek Benlysta; 2 uz placebo), postotak bolesnika s bubrežnim događajem iznosio je 15,2% uz lijek Benlysta, u usporedbi s 27,4% uz placebo (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

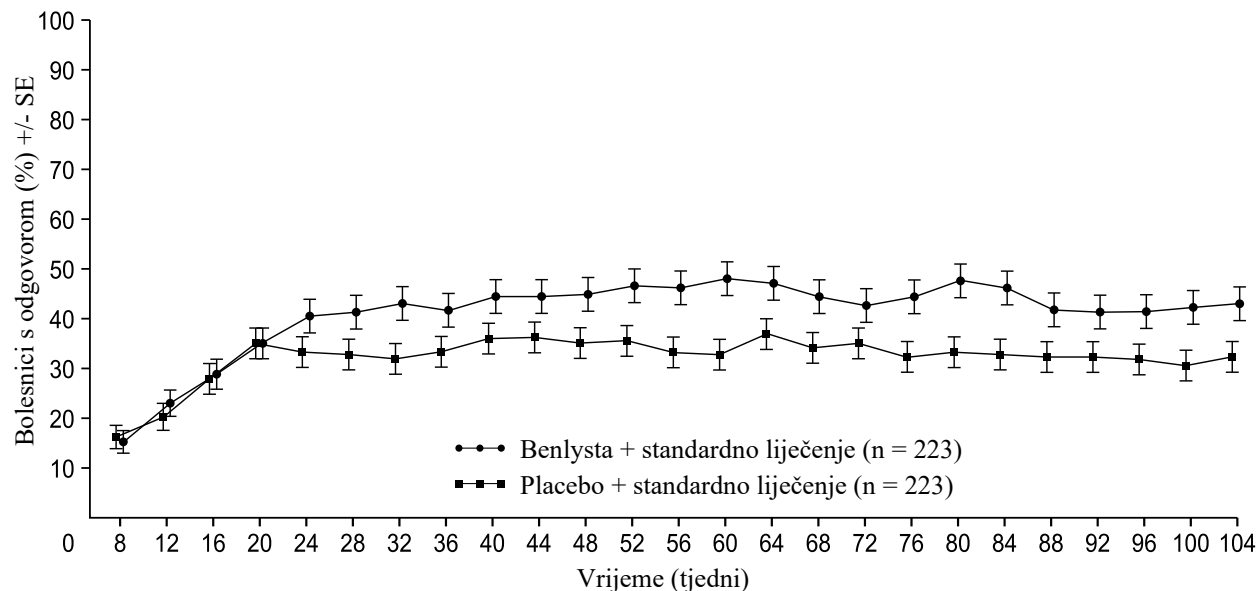
³ Terapijski neuspjeh: primjena lijekova koji nisu dozvoljeni planom ispitivanja.

U usporedbi s placebom, brojčano veći postotak bolesnika koji su primali lijek Benlysta postigao je PERR počevši od 24. tjedna, a ta se razlika između liječenja održala sve do 104. tjedna. Počevši od

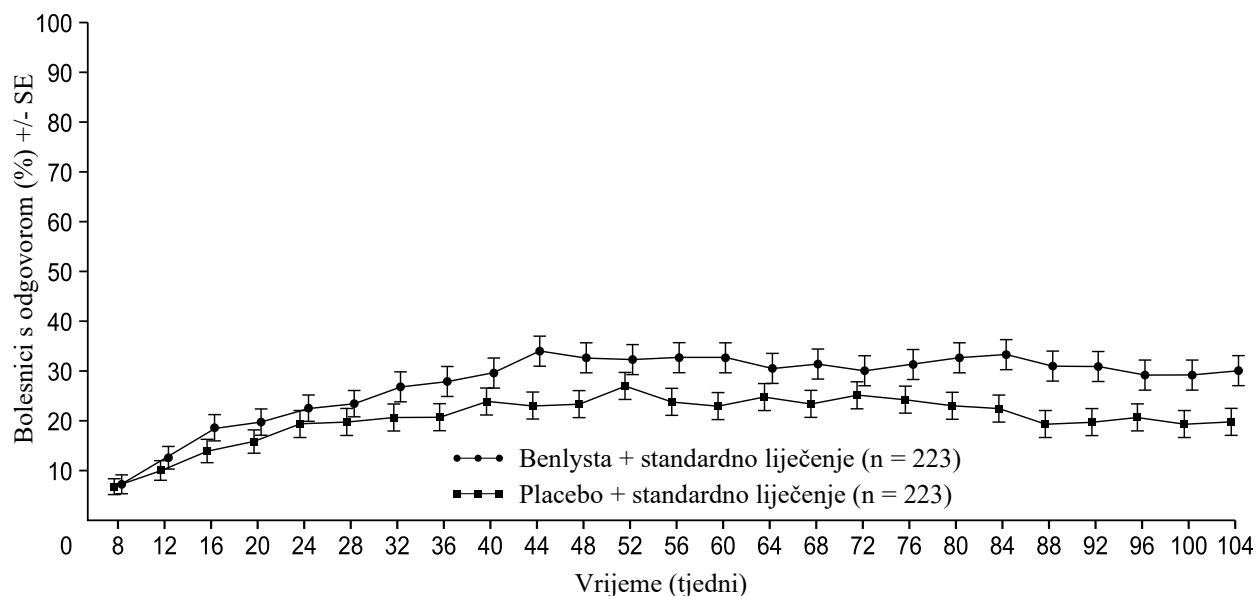
12. tjedna brojčano veći postotak bolesnika liječenih lijekom Benlysta postigao je CRR u usporedbi s onima koji su primali placebo, a ta se brojčana razlika održala sve do 104. tjedna (Slika 2).

Slika 2. Stope odgovora u odraslim bolesnika s lupusnim nefritisom prema posjetu

Bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (PERR)

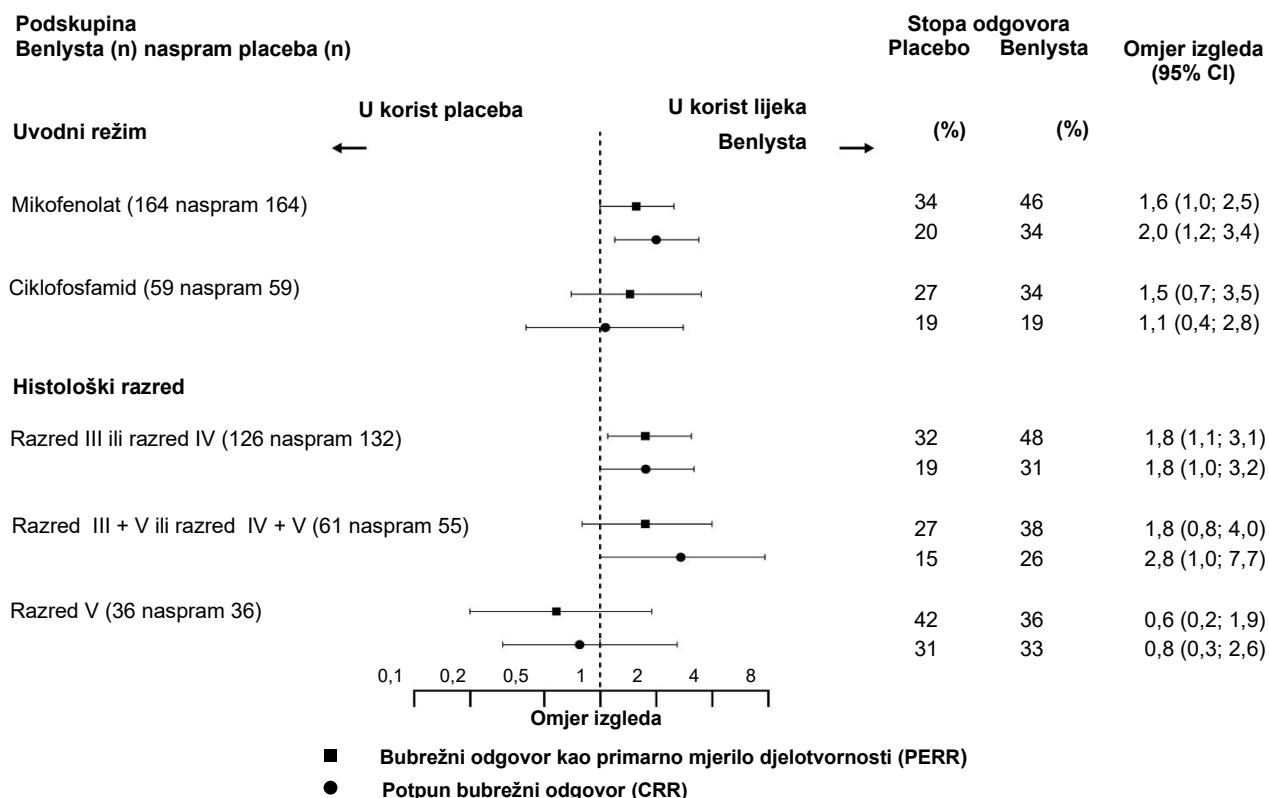


Potpun bubrežni odgovor (CRR)



U deskriptivnim analizama podskupina ocjenjivale su se ključne mjere ishoda za djelotvornost (PERR i CRR) prema režimu uvodnog liječenja (mikofenolat ili ciklofosfamid) i histološkom razredu (razred III ili IV, razred III + V ili razred IV + V, ili razred V) (Slika 3).

Slika 3. Omjer izgleda za PERR i CRR u 104. tjednu po podskupinama



Dob i rasa

Dob

U placebom kontroliranim ispitivanjima nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u bolesnika sa SLE-om u dobi od ≥ 65 godina koji su primali lijek Benlysta intravenski ili supkutano u usporedbi s ukupnom populacijom; međutim, broj bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (62 bolesnika za djelotvornost i 219 za sigurnost) nije dovoljan da bi se odredilo imaju li odgovor drugačiji od onoga u mlađih bolesnika.

Bolesnici crne rase

Premalo je bolesnika crne rase sudjelovalo u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima formulacije lijeka Benlysta za supkutanu primjenu da bi se donijeli značajni zaključci o učincima rase na kliničke ishode.

U bolesnika crne rase ispitivale su se sigurnost i djelotvornost formulacije lijeka Benlysta za intravensku primjenu. Trenutno dostupni podaci opisani su u sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Benlysta 120 mg i 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Pedijatrijska populacija

SLE

Supkutana injekcija

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do < 18 godina s aktivnim SLE-om podupiru populacijski farmakokinetički model i simulacija utemeljena na objedinjenim podacima iz otvorenog farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u 25 pedijatrijskih bolesnika s aktivnim SLE-om koji su primali supkutane doze lijeka Benlysta (200908) te iz ispitivanja

provedenog u pedijatrijskih bolesnika s aktivnim SLE-om koji su primali intravenske doze lijeka Benlysta (PLUTO), koje je opisano u nastavku (vidjeti dio 5.2).

Intravenska infuzija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Benlysta ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 52-tjednom ispitivanju (PLUTO) koje je obuhvatilo 93 pedijatrijska bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a. Bolesnici su imali aktivan SLE, koji se definirao kao SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 6 i pozitivan nalaz testa na autoprotiljela pri probiru, kako je opisano u ispitivanjima provedenima u odraslih. Bolesnici su primali stabilnu terapiju za SLE (standardno liječenje), a uključni kriteriji bili su slični onima u ispitivanjima provedenima u odraslih. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su imali težak aktivan lupusni nefritis, težak aktivan lupus središnjeg živčanog sustava, primarnu imunodeficienciju, nedostatak IgA ili akutne ili kronične infekcije koje su zahtijevale liječenje. Ispitivanje je provedeno u SAD-u, Južnoj Americi, Europi i Aziji. Medijan dobi bolesnika iznosio je 15 godina (raspon: 6 - 17 godina). U skupini bolesnika u dobi od 5 do 11 godina ($n = 13$) SELENA-SLEDAI rezultat kretao se u rasponu od 4 do 13 bodova, dok se u dobnoj skupini od 12 do 17 godina ($n = 79$) kretao u rasponu od 4 do 20 bodova. Većina je bolesnika (94,6%) bila ženskog spola. Ispitivanje nije imalo statističku snagu ni za kakvu statističku usporedbu te su svi podaci opisni.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je indeks odgovora SLE-a (SRI) u 52. tjednu, kako je opisano u ispitivanjima intravenske primjene u odraslih. Udio pedijatrijskih bolesnika koji su postigli SRI odgovor bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Stopa odgovora za pojedinačne komponente mjere ishoda odgovarala je stopi SRI odgovora (tablica 4).

Tablica 4. Stopa odgovora u 52. tjednu u pedijatrijskih bolesnika

Odgovor¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indeks odgovora SLE-a (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponente indeksa odgovora SLE-a		
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI rezultata za ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analize nisu uključivale ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena bilo koje komponente (1 u skupini koja je primala placebo).

Među bolesnicima koji su imali tešku egzacerbaciju bolesti, medijan broja dana u ispitivanju do prve teške egzacerbacije iznosio je 150 dana u skupini liječenoj lijekom Benlysta te 113 dana u onoj koja je primala placebo. Tijekom 52 tjedna praćenja, teške egzacerbacije opažene su u 17,0% bolesnika liječenih lijekom Benlysta u usporedbi s 35,0% onih koji su primali placebo (opažena razlika između liječenja = 18,0%; omjer hazarda = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). Ti su rezultati odgovarali nalazima iz kliničkih ispitivanja intravenske primjene u odraslih.

Prema kriterijima za ocjenu odgovora kod juvenilnog SLE-a Organizacije za međunarodna ispitivanja kod pedijatrijskih reumatoloških bolesti i Američkog reumatološkog društva (engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*, PRINTO/ACR), udio pedijatrijskih bolesnika koji su ostvarili poboljšanje bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo (tablica 5).

Tablica 5. Stopa odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima u 52. tjednu

	Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 50% u bilo koje 2 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%		Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 30% u 3 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odgovor, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Opažena razlika u odnosu na placebo		25,38		25,33
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pet komponenti odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima činile su postotne promjene sljedećih rezultata u 52. tjednu: opće ocjene roditelja, opće ocjene liječnika (PGA), SELENA-SLEDAI rezultata, vrijednosti proteina u 24-satnoj mokraći te rezultata za tjelesnu funkciju na osnovnoj općoj ljestvici za ocjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*, PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Niže navedeni farmakokinetički pokazatelji za supkutanu formulaciju temelje se na procjenama populacijskih pokazatelja za 661 ispitanika (554 bolesnika sa SLE-om i 107 zdravih dobrovoljaca) koji je lijek Benlysta primao supkutano.

Apsorpcija

Benlysta u napunjenoj brizgalici primjenjuje se supkutanom injekcijom.

Bioraspoloživost belimumaba nakon supkutane primjene iznosila je približno 74%. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je nakon približno 11 tjedana supkutane primjene. Maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 108 µg/ml.

Distribucija

Belimumab se raspodjeljuje u tkiva, uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od približno 5 litara.

Biotransformacija

Belimumab je protein za koji je očekivani metabolički put razgradnja na male peptide i pojedine aminokiseline putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima. Klasična ispitivanja biotransformacije nisu provedena.

Eliminacija

Terminalni poluvijek belimumaba nakon supkutane primjene iznosio je 18,3 dana. Sistemski klirens iznosio je 204 ml/dan.

Ispitivanje kod lupusnog nefritisa

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 224 odrasla bolesnika s lupusnim nefritisom liječena lijekom Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine (0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana tijekom razdoblja do 104 tjedna). Zbog aktivnosti bubrežne bolesti u bolesnika s lupusnim nefritisom klirens belimumaba na početku je bio viši od onog opaženog u ispitivanjima kod SLE-a; međutim, nakon 24 tjedna liječenja i tijekom preostalog trajanja ispitivanja klirens belimumaba i izloženost bili su slični onima opaženima u odraslih bolesnika sa SLE-om koji su primali belimumab u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacija, procjenjuje se da su nakon primjene supkutane doze belimumaba od 200 mg jedanput tjedno prosječne koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom slične onima opaženima u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom liječenih belimumabom u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetički parametri supkutano primijenjenog belimumaba temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 25 bolesnika iz farmakokinetičkog ispitivanja faze II provedenog u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om liječenih supkutanim dozama belimumaba te iz ispitivanja faze II provedenog u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om liječenih intravenskim dozama belimumaba. Nakon supkutane primjene 200 mg belimumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina [jedanput tjedno (bolesnici tjelesne težine ≥ 50 kg), svakih 10 dana (bolesnici tjelesne težine od 30 do < 50 kg) ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine od 15 do < 30 kg)], procjenjuje se da je prosječna koncentracija belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže slična onoj opaženoj u odraslih ispitanika sa SLE-om nakon supkutane primjene belimumaba od 200 mg jedanput tjedno te onoj opaženoj u pedijatrijskih ispitanika sa SLE-om nakon intravenske primjene belimumaba u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine 0., 14. i 28. dana i zatim u 4-tjednim intervalima. Procjenjuje se da simulirane geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , C_{avg} , C_{min} i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže (izračunate tijekom intervala doziranja) iznose 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 834 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg liječenih belimumabom jedanput tjedno, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 1051 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 30 do < 50 kg liječenih belimumabom svakih 10 dana te 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 1438 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 15 do < 30 kg liječenih belimumabom svaka 2 tjedna.

Starije osobe: Benlysta je ispitivana na ograničenom broju starijih bolesnika. Dob nije utjecala na izloženost belimumabu u farmakokinetičkoj analizi populacije liječene supkutanom formulacijom. Međutim, s obzirom na mali broj ispitanika u dobi od ≥ 65 godina, učinak dobi ne može se definitivno isključiti.

Oštećenje funkcije bubrega: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku belimumaba. Tijekom kliničkog razvoja, Benlysta je bila ispitivana u ograničenog broja bolesnika sa SLE-om i blagim (klirens kreatinina $[\text{CrCl}] \geq 60$ i < 90 ml/min), umjerenim ($\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min) ili teškim ($\text{CrCl} \geq 15$ i < 30 ml/min) oštećenjem

funkcije bubrega: 121 bolesnik s blagim oštećenjem funkcije bubrega i 30 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega primali su lijek Benlysta supkutano, dok je 770 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 261 bolesnik s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 14 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primalo lijek Benlysta intravenski.

Nije opaženo klinički značajno smanjenje sistemskog klirensa zbog oštećenja bubrežne funkcije. Prema tome, ne preporučuje se prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku belimumaba. IgG1 molekule, kao što je belimumab, se kataboliziraju putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima, koji nisu ograničeni samo na jetreno tkivo te je malo vjerojatno da će promjene u funkciji jetre imati ikakvog učinka na eliminaciju belimumaba.

Tjelesna težina / Indeks tjelesne mase (ITM)

Učinci tjelesne težine i ITM-a na izloženost belimumabu nakon supkutane primjene u odraslih nisu se smatrali klinički značajnima. Budući da tjelesna težina nije značajno utjecala na djelotvornost i sigurnost, ne preporučuje se prilagođavanje doze u odraslih.

Učinci tjelesne težine na izloženost belimumabu nakon supkutane primjene u pedijatrijskih bolesnika utvrđeni su populacijskim farmakokinetičkim modelom. Pedijatrijski bolesnici manje tjelesne težine imaju manji klirens belimumaba i volumen distribucije, što dovodi do veće izloženosti. Kako bi se osiguralo da izloženost belimumabu ostane unutar prihvatljivog raspona i da bude dosljedna u pedijatrijskih bolesnika različite tjelesne težine, bolesnici manje tjelesne težine rjeđe primaju belimumab (vidjeti dio 4.2).

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

U bolesnika sa SLE-om koji su prešli s liječenja dozom od 10 mg/kg tjelesne težine intravenski svaka 4 tjedna na liječenje supkutanom dozom od 200 mg uz prijelazni interval od 1 do 4 tjedna, serumske koncentracije belimumaba prije primjene prve supkutane doze bile su približno jednake najnižoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže koju su ti bolesnici naposljetku postigli uz supkutanu primjenu (vidjeti dio 4.2). Prema simulacijama na temelju populacijskih farmakokinetičkih parametara, prosječne koncentracije belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže uz supkutanu primjenu u dozi od 200 mg jedanput tjedno (u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine ≥ 50 kg), svakih 10 dana (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 30 do < 50 kg) ili svaka 2 tjedna (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 15 do < 30 kg) bile su slične onima uz intravensku primjenu u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Lupusni nefritis

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih simulacija procjenjuje se da će bolesnici s lupusnim nefritisom koji su 1 - 2 tjedna nakon primjene prve 2 intravenske doze prešli s liječenja intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine na liječenje supkutanom dozom od 200 mg jedanput tjedno imati slične prosječne serumske koncentracije belimumaba kao i oni liječeni intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti.

Intravenska i supkutana primjena u majmuna rezultirala je očekivanim smanjenjem broja B limfocita u perifernim i limfatičkim tkivima bez povezanih toksikoloških pojava.

Provedena su ispitivanja reprodukcije u skotnih ženki makaki majmuna koje su primale belimumab 150 mg/kg tjelesne težine putem intravenske infuzije (otprilike 9 puta više od predviđene maksimalne kliničke izloženosti za ljude) svaka 2 tjedna tijekom najviše 21 tjedna, te liječenje belimumabom nije bilo povezano s posrednim ili neposrednim štetnim učincima vezanima uz reproduktivnu toksičnost, razvojnu toksičnost ili teratogenost.

Nalazi povezani s liječenjem bili su ograničeni na očekivano reverzibilno smanjenje broja B limfocita u ženskog roditelja i u potomka, te reverzibilno smanjenje IgM-a u mladunčadi majmuna. Broj B limfocita obnovio se nakon prestanka liječenja belimumabom nakon otprilike jedne godine poslije okota u odraslih majmuna, te do 3. mjeseca života u mladunčadi majmuna; razine IgM-a u mladunčadi pri izloženosti belimumabu *in utero* oporavile su se do 6. mjeseca života.

Učinci na mušku i žensku plodnost u majmuna bili su procijenjeni u 6-mjesečnim toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza belimumaba, s dozama do, i uključujući, 50 mg/kg tjelesne težine. Nisu uočene promjene vezane uz liječenje na muškim i ženskim reproduktivnim organima spolno zrelih životinja. Neformalno ispitivanje menstrualnog ciklusa u ženki pokazalo je da nema promjena vezanih uz primjenu belimumaba.

Budući da je belimumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti niti plodnosti (muške ili ženske).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

argininklorid
histidin
histidinklorid
polisorbat 80 (E 433)
natrijev klorid
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica s lijekom Benlysta može se čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom najviše 12 sati. Napunjena brizgalica mora biti zaštićena od svjetlosti, a ako se ne upotrijebi u roku od 12 sati, treba je baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) u napunjenoj brizgalici.

Dostupna su pakiranja od 1 ili 4 napunjene brizgalice i višestruko pakiranje koje sadrži 12 jednodoznih napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 4 napunjene brizgalice).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sveobuhvatne upute za supkutanu primjenu lijeka Benlysta napunjenom brizgalicom navedene su na kraju upute o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu korak po korak“).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/003 1 napunjena brizgalica
EU/1/11/700/004 4 napunjene brizgalice
EU/1/11/700/005 12 (3 x 4) napunjenih brizgalica (višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba.

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo, proizvedeno na staničnoj liniji sisavaca (NS0) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,1 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti 6 i osmolalnosti od 270 - 320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Benlysta je indicirana kao dodatna terapija u odraslih bolesnika s aktivnim sistemskim eritematoznim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) s pozitivnim autoprotutijelima, koji imaju visok stupanj aktivnosti bolesti (npr. pozitivna anti-dsDNA protutijela i snižene vrijednosti komplementa) unatoč standardnoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Benlysta je u kombinaciji s osnovnim imunosupresivnim terapijama indicirana za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Benlysta treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u dijagnostici i liječenju SLE-a. Preporučuje se prvu supkutanu injekciju lijeka Benlysta primijeniti pod nadzorom zdravstvenog radnika u okruženju koje je dovoljno opremljeno za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti, ako to bude potrebno. Zdravstveni radnik mora bolesniku pružiti odgovarajuću obuku o tehnici supkutanog injiciranja i educirati ga o znakovima i simptomima reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Bolesnik može sam injicirati lijek Benlysta ili mu ga može primijeniti njegovatelj nakon što zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno.

Doziranje

SLE

Preporučena doza je 200 mg supkutano jedanput tjedno. Doziranje se ne temelji na tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.2). Stanje bolesnika potrebno je kontinuirano procjenjivati. Ako nakon 6 mjeseci liječenja nema poboljšanja u kontroli bolesti, mora se razmotriti prekid liječenja lijekom Benlysta.

Lupusni nefritis

U bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji započinju liječenje lijekom Benlysta preporučeni režim primjene je 400 mg (dvije injekcije od 200 mg) jedanput tjedno za prve 4 doze, a zatim 200 mg jedanput tjedno. U bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji nastavljaju liječenje lijekom Benlysta preporučena doza je 200 mg jedanput tjedno. Benlysta se mora primjenjivati u kombinaciji s kortikosteroidima i mikofenolatom ili ciklofosfamidom za uvodno liječenje, odnosno u kombinaciji s mikofenolatom ili azatioprinom za terapiju održavanja. Stanje bolesnika potrebno je kontinuirano procjenjivati.

Propuštene doze

Ako se propusti doza, preporučuje se primijeniti je što je prije moguće. Nakon toga bolesnik može nastaviti primjenjivati lijek prema uobičajenom rasporedu ili započeti novi raspored primjene, počevši od dana primjene propuštene doze.

Promjena dana za primjenu lijeka

Ako bolesnik želi promijeniti dan kada primjenjuje lijek, novu dozu može primijeniti onaj dan u tjednu kada želi uzimati lijek. Nakon toga može nastaviti primjenjivati lijek prema novom rasporedu primjene, čak i ako je interval doziranja u tom trenutku kraći od uobičajenog.

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

Ako se bolesnika sa SLE-om prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, prva supkutana injekcija mora se primijeniti 1 do 4 tjedna nakon posljednje intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Lupusni nefritis

Ako se bolesnika s lupusnim nefritisom prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, preporučuje se prvu supkutanu dozu od 200 mg primijeniti 1 do 2 tjedna nakon posljednje intravenske doze. Prelazak se može obaviti u bilo kojem trenutku nakon što bolesnik primi prve 2 intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Lijek Benlysta u starijih bolesnika mora se primjenjivati s oprezom. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Belimumab je ispitan na ograničenom broju bolesnika sa SLE-om i oštećenjem funkcije bubrega. Na temelju dostupnih informacija, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog nedostatka podataka, oprez se ipak savjetuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena specifična ispitivanja lijeka Benlysta u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Malo je vjerojatno da će za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

SLE

U bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina nije se ocjenjivala supkutana primjena lijeka Benlysta napunjenom štrcaljkom te se preporučuje supkutana primjena lijeka Benlysta napunjenom brizgalicom. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no ne mogu se dati preporuke za doziranje lijeka Benlysta u napunjenoj štrcaljki.

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u djece mlađe od 5 godina ili tjelesne težine manje od 15 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Lupusni nefritis

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Napunjena štrcaljka smije se upotrijebiti samo za supkutanu injekciju. Preporučena mjesta za injiciranje su abdomen ili bedro. Kod injiciranja na istom području, bolesnicima se mora savjetovati da za svaku injekciju odaberu drugo mjesto za injiciranje. Lijek se ne smije injicirati u područja gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Kad se doza od 400 mg primjenjuje u isto područje, preporučuje se 2 zasebne injekcije od 200 mg primijeniti na udaljenosti od najmanje 5 cm.

Sveobuhvatne upute za supkutanu primjenu lijeka Benlysta napunjenom štrcaljkom navedene su na kraju upute o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu korak po korak“).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Benlysta nije ispitivana u sljedećim skupinama bolesnika i njezina se primjena ne preporučuje kod:

- teškog aktivnog lupusa središnjeg živčanog sustava
- HIV-a
- preboljenog ili aktivnog hepatitisa B ili C
- hipogamaglobulinemije ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) ili nedostatka IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)
- anamneze transplantacije vitalnih organa ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica/ koštane srži ili transplantacije bubrega.

Istodobna primjena s ciljanom terapijom za B limfocite

Dostupni podaci ne podržavaju istodobnu primjenu rituksimaba uz lijek Benlysta u bolesnika sa SLE-om (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se Benlysta primjenjuje istodobno s drugom ciljanom terapijom za B limfocite.

Preosjetljivost

Primjena lijeka Benlysta supkutanim ili intravenskim putem može rezultirati reakcijama preosjetljivosti koje mogu biti teške pa i smrtonosne. U slučaju teške reakcije, primjena lijeka Benlysta mora se prekinuti, te primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2). Rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti najveći je kod prve dvije doze; međutim, taj se rizik mora uzeti u obzir prilikom svake primjene. Bolesnici s anamnezom alergije na različite lijekove ili značajnom preosjetljivošću mogu biti pod povećanim rizikom. Također je zapažena ponovna pojava klinički značajnih reakcija nakon početno odgovarajućeg zbrinjavanja simptoma (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Bolesnike se mora upoznati s mogućnošću pojave reakcija preosjetljivosti na dan primjene kao i nekoliko dan nakon toga, i biti informirani o mogućim znakovima i simptomima takvih reakcija te mogućnosti njihove ponovljene pojave. Bolesnike se mora upozoriti da u slučaju pojave bilo kojeg od tih simptoma odmah potraže medicinsku pomoć. Bolesniku mora biti dostupna uputa o lijeku. Primijećene su i neakutne reakcije kasne preosjetljivosti koje su uključivale simptome poput osipa, mučnine, umora, mialgije, glavobolje i edema lica.

U kliničkim ispitivanjima intravenske primjene ozbiljne infuzijske reakcije i reakcije preosjetljivosti uključivale su anafilaktičku reakciju, bradikardiju, hipotenziju, angioedem i dispneju. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Benlysta prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (dio 4.4).

Infekcije

Mehanizam djelovanja belimumaba mogao bi u odraslih i djece s lupusom povećati rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije, a rizik bi mogao biti naročito povećan u mlađe djece. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija ozbiljnih infekcija je bila slična u skupini koja je primala lijek Benlysta i skupini koja je primala placebo, međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) javljale su se češće kod bolesnika koji su primali lijek Benlysta u usporedbi sa placeboom (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja lijekom Benlysta treba se razmotriti cijepljenje protiv pneumokoka. Liječenje lijekom Benlysta se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim ozbiljnim infekcijama (uključujući ozbiljne kronične infekcije). Liječnici trebaju biti oprezni i pažljivo procijeniti očekuje li se da će korist nadmašiti rizik kad razmatraju primjenu lijeka Benlysta u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija. Liječnici trebaju savjetovati bolesnike da se obrate svom liječniku ako razviju simptome infekcije. Bolesnici koji razviju infekciju za vrijeme liječenja lijekom Benlysta moraju biti pod pomnim nadzorom te se treba pažljivo razmotriti prekid terapije imunosupresivima uključujući lijek Benlysta dok se infekcija ne riješi. Rizik primjene lijeka Benlysta u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom nije poznat.

Depresija i suicidalnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene psihijatrijski poremećaji (depresija, suicidalne misli i ponašanje, uključujući samoubojstva) prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali lijek Benlysta (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Benlysta liječnici trebaju ocijeniti rizik od depresije i samoubojstva, uzimajući u obzir bolesnikovu anamnezu i trenutčan psihijatrijski status, te trebaju nastaviti nadzirati bolesnike tijekom liječenja. Liječnici moraju uputiti bolesnike (a po potrebi i njegovatelje) da se u slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih simptoma obrate svom liječniku. U bolesnika kod kojih se razviju takvi simptomi treba razmotriti prekid liječenja.

Teške kožne nuspojave

Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome SJS-a i TEN-a te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Benlysta i razmotriti zamjensko liječenje. Ako se u bolesnika tijekom primjene lijeka Benlysta razviju SJS ili TEN, tom se bolesniku više nikada ne smije ponovno uvesti liječenje lijekom Benlysta.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Liječnici moraju osobito pripaziti na simptome koji ukazuju na PML, a koje bolesnici možda ne primjećuju (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome ili znakove). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočila moguća pojava ili pogoršanje tih simptoma i znakova, a ako se oni pojave, mora se razmotriti upućivanje bolesnika neurologu i uvođenje odgovarajućih dijagnostičkih mjera za PML kako je klinički indicirano. Ako se sumnja na PML, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se obustaviti sve dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se prekinuti.

Imunizacija

Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati 30 dana prije ili istodobno s lijekom Benlysta, budući da klinička sigurnost nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osoba koje primaju živa cjepiva na bolesnike koji primaju lijek Benlysta.

Zbog svog mehanizma djelovanja, belimumab može interferirati s odgovorom na imunizacije. Međutim u malom ispitivanju u kojem se ocjenjivao odgovor na 23-valentno pneumokokno cjepivo, ukupni imuni odgovori na različite serotipove bili su slični u bolesnika sa SLE-om koji su primali lijek Benlysta u usporedbi s onima koji su primali standardno imunosupresivno liječenje u vrijeme cijepljenja. Nema dovoljno podataka za donošenje zaključka o odgovoru na druga cjepiva.

Prema ograničenim podacima, Benlysta ne utječe značajno na sposobnost održavanja zaštitnog imunog odgovora na imunizacije primljene prije primjene lijeka Benlysta. U jednom se podispitivanju pokazalo da je mala skupina bolesnika koji su prethodno primili cjepivo protiv tetanusa, pneumokoka ili gripe zadržala zaštitne titre nakon liječenja lijekom Benlysta.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Imunomodulatorni lijekovi, uključujući lijek Benlysta, mogu povećati rizik od nastanka malignih tumora. Preporučuje se oprez pri razmatranju terapije lijekom Benlysta u bolesnika s anamnezom maligne bolesti ili pri procjeni nastavka liječenja u bolesnika koji su razvili maligni tumor. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su razvili malignu neoplazmu unutar posljednjih 5 godina, uz iznimku onih s bazocelularnim ili planocelularnim karcinomom kože, ili karcinomom cerviksa uterusa, koji je bio u potpunosti odstranjen i odgovarajuće liječen.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 (vidjeti dio 2), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Povišene razine određenih citokina tijekom kronične upale potiskuju stvaranje nekih CYP450 enzima. Nije poznato bi li belimumab mogao biti neizravan modulator takvih citokina. Ne može se isključiti rizik da će belimumab neizravno smanjiti aktivnost CYP enzima. Potrebno je razmotriti terapijsko praćenje kada se liječenje belimumabom uvodi ili prekida u bolesnika koji se liječe supstratima CYP enzima uskog terapijskog indeksa, čija se doza individualno prilagođava (npr. varfarinom).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Benlysta i još barem 4 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Benlysta u trudnica su ograničeni. Uz očekivani farmakološki učinak, tj. smanjenje broja B limfocita, ispitivanja na životinjama provedena na majmunima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Benlysta se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist ne opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Benlysta u majčino mlijeko u ljudi i apsorbira li se sistemski nakon ingestije. Međutim, belimumab je pronađen u mlijeku ženki majmuna nakon davanja 150 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna.

S obzirom na to da se majčina protutijela (IgG) izlučuju u majčino mlijeko, preporučuje se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Benlysta, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima belimumaba na plodnost u ljudi. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu formalno procjenjivani u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakologija belimumaba ne predviđa nikakve štetne učinke pri takvim aktivnostima. Preporučuje se imati na umu kliničko stanje pojedinca i profil nuspojava lijeka Benlysta prilikom razmatranja sposobnosti bolesnika za obavljanje zadataka koji zahtijevaju prosuđivanje, motorne ili kognitivne vještine.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost belimumaba u bolesnika sa SLE-om ocjenjivana je u trima predregistracijskim, placebom kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene i jednom naknadnom regionalnom placebom kontroliranom ispitivanju intravenske primjene, jednom placebom kontroliranom ispitivanju supkutane primjene i dvama placebom kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene provedenima nakon stavljanja lijeka u promet; sigurnost u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom ocjenjivala se u jednom placebom kontroliranom ispitivanju intravenske primjene.

Podaci navedeni u sljedećoj tablici odnose se na izloženost lijeku u 674 bolesnika sa SLE-om iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja i 470 bolesnika iz naknadnog placebo kontroliranog ispitivanja koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom sat vremena 0., 14. i 28. dana, a nakon toga svakih 28 dana tijekom najviše 52 tjedna) te u 556 bolesnika sa SLE-om liječenih supkutanom formulacijom lijeka Benlysta (200 mg jedanput tjedno tijekom najviše 52 tjedna). Prikazani podaci o sigurnosti uključuju podatke i nakon 52. tjedna u nekih bolesnika sa SLE-om. Podaci dodatno odražavaju i izloženost lijeku u 224 bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom najviše 104 tjedna). Uključeni su i podaci o slučajevima prijavljenima nakon stavljanja lijeka u promet.

Većina bolesnika istodobno je dobivala jedan ili više lijekova za SLE: kortikosteroide, imunomodulatorne lijekove, antimalarike, nesteroidne protuupalne lijekove.

Nuspojave su bile prijavljene u 84% bolesnika liječenih lijekom Benlysta, te u 87% bolesnika liječenih placebo. Najčešće prijavljena nuspojava ($\geq 5\%$ bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji sa standardnom terapijom, te sa stopom $\geq 1\%$ višom od placebo) bio je nazofaringitis. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava bio je 7% za bolesnike liječene lijekom Benlysta te 8% za one liječene placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 5\%$ bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji su primali lijek Benlysta plus standardno liječenje) bile su infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova i herpes zoster. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 12,9% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta te 12,9% među onima koji su primali placebo.

Teške kožne nuspojave: Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Koristile su se sljedeće kategorije učestalosti:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najveća učestalost zabilježena kod bilo koje od dviju formulacija.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije ¹	vrlo često	bakterijske infekcije, npr. bronhitis, infekcija mokraćnih putova
	često	virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	često	reakcije preosjetljivosti ²
	manje često	anafilaktička reakcija
	rijetko	neakutne reakcije kasne preosjetljivosti
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija
	manje često	suicidalno ponašanje, suicidalne misli
Poremećaji živčanog sustava	često	migrena
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	reakcije na mjestu injiciranja ³ , urtikarija, osip
	manje često	angioedem
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije ² , pireksija

¹Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4. „Infekcije“ za daljnje informacije.

²„Reakcije preosjetljivosti“ obuhvaćaju skupinu termina, uključujući anafilaksiju, te se mogu manifestirati kao niz simptoma koji uključuju hipotenziju, angioedem, urtikariju ili drugu vrstu osipa, pruritus i dispneju. „Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije“ obuhvaćaju skupinu termina te se mogu manifestirati kao niz simptoma uključujući bradikardiju, mialgiju, glavobolju, osip, urtikariju, pireksiju, hipotenziju, hipertenziju, omaglicu i artralgiu. Uslijed preklapanja znakova i simptoma, u svim slučajevima nije moguće razlikovati reakcije preosjetljivosti od sistemskih reakcija povezanih s infuzijom ili injekcijom.

³Odnosi se samo na formulaciju za supkutanu primjenu.

Opis odabranih nuspojava

Podaci navedeni u nastavku objedinjeni su iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja intravenske primjene (samo intravenska doza od 10 mg/kg tjelesne težine) i kliničkog ispitivanja supkutane

primjene. „Infekcije“ i „Psihijatrijski poremećaji“ uključuju i podatke prikupljene u ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet.

Sistemske reakcije povezane s infuzijom ili injekcijom i preosjetljivost: Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije i preosjetljivost uglavnom su zabilježene na dan primjene, no akutne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti i nekoliko dana nakon primjene. Bolesnici koji u anamnezi imaju alergiju na više lijekova ili značajne reakcije preosjetljivosti mogu biti pod povećanim rizikom.

Incidencija infuzijskih reakcija i reakcija preosjetljivosti koje su se javile unutar 3 dana nakon intravenske infuzije bila je 12% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 10% u skupini koja je primala placebo, uz 1,2% bolesnika u prvoj, odnosno 0,3% u drugoj skupini koji su zahtijevali trajni prekid liječenja.

Incidencija sistemskih reakcija i reakcija preosjetljivosti koje su se javile unutar 3 dana nakon supkutane injekcije iznosila je 7% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 9% u skupini koja je primala placebo. Klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane sa supkutano primijenjenim lijekom Benlysta koje su zahtijevale trajni prekid liječenja prijavljene su u 0,2% bolesnika koji su primali lijek Benlysta te niti u jednog bolesnika koji je primao placebo.

Infekcije: Ukupna incidencija infekcija u predregistracijskim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene kod SLE-a iznosila je 63% i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo. Infekcije koje su se javile u najmanje 3% bolesnika koji su primali lijek Benlysta te barem 1% češće nego u bolesnika koji su primali placebo bile su virusna infekcija gornjih dišnih putova, bronhitis i bakterijska infekcija mokraćnih putova. Ozbiljne infekcije javile su se u 5% bolesnika i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo; ozbiljne oportunističke infekcije činile su 0,4% odnosno 0% tih slučajeva. Infekcije koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 0,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta i 1,5% bolesnika koji su primali placebo. Neke su infekcije bile teške ili su imale smrtni ishod.

Za informacije o infekcijama opaženima u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om vidjeti odlomak „Pedijatrijska populacija“ u nastavku.

U ispitivanju kod lupusnog nefritisa bolesnici su primali standardno liječenje kao osnovnu terapiju (vidjeti dio 5.1), a ukupna incidencija infekcija iznosila je 82% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta, u usporedbi sa 76% među onima koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije javile su se u 13,8% bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 17,0% onih koji su primali placebo. Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su u 0,9% (2/224) bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 0,9% (2/224) onih koji su primali placebo.

U randomiziranom dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju sigurnosti kod SLE-a nakon stavljanja lijeka u promet (BEL115467) koje je ocjenjivalo smrtnost i specifične štetne događaje kod odraslih, ozbiljne infekcije pojavile su se u 3,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) u usporedbi s 4,1% bolesnika koji su primali placebo. Međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) dogodile su se u 0,45% (9/2002) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u odnosu na 0,15% (3/2001) bolesnika koji su primali placebo, dok je učestalost smrtnosti od svih uzroka iznosila 0,50% (10/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta u odnosu na 0,40% (8/2001) u bolesnika koji su primali placebo. Većina infekcija sa smrtnim ishodom zabilježena je tijekom prvih 20 tjedana liječenja lijekom Benlysta.

Psihijatrijski poremećaji: U predregistracijskim kliničkim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,2% (8/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,4% (3/675) bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,6% (4/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,3% (2/675) onih koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom Benlysta zabilježena su dva slučaja samoubojstva (uključujući jedan u bolesnika koji je primao lijek Benlysta u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine).

U ispitivanju kod SLE-a koje je provedeno nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,0% (20/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,3% (6/2001) onih koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,3% (7/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te < 0,1% (1/2001) onih koji su primali placebo. Ukupna incidencija ozbiljnih suicidalnih misli ili ponašanja ili samoozljeđivanja bez suicidalne namjere iznosila je 0,7% (15/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,2% (5/2001) u skupini koja je primala placebo. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan slučaj samoubojstva.

U navedenim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a mogli su sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje.

U kliničkom ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a, u kojem nisu mogli sudjelovati bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 0,2% (1/556) bolesnika koji su primali lijek Benlysta, dok u onih koji su primali placebo nije zabilježen nijedan takav događaj. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan ozbiljan događaj povezan s depresijom te nijedan slučaj samoubojstva.

Leukopenija: Incidencija leukopenije koja je prijavljena kao štetni događaj u bolesnika sa SLE-om iznosila je 3% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 2% u skupini koja je primala placebo.

Reakcije na mjestu injiciranja: Učestalost reakcija na mjestu injiciranja u ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a iznosila je 6,1% (34/556) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 2,5% (7/280) u bolesnika koji su primali placebo. Te reakcije na mjestu injiciranja (najčešće bol, eritem, hematoma, pruritus i induracija) bile su blage do umjerene težine. Većina ih nije zahtijevala prekid primjene lijeka.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika temelji se na jednom ispitivanju supkutane primjene i jednom ispitivanju intravenske primjene.

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju u kojem je 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) sa SLE-om primalo supkutane doze lijeka Benlysta kojima se postiže izloženost usporediva onoj u odraslih (200 mg prema fiksnom intervalu primjene utemeljenom na tjelesnoj težini, uz istodobno primijenjenu osnovnu terapiju), sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika koji su primali supkutane doze lijeka Benlysta bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom belimumaba.

U 52-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su 53 bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) primala lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana, uz istodobno primijenjenu osnovnu terapiju) nisu opaženi novi sigurnosni signali u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 12 ili više godina (n = 43). Podaci o sigurnosti primjene u djece mlađe od 12 godina (n = 10) su ograničeni.

Infekcije

Bolesnici u dobi od 5 do 11 godina: Infekcije su prijavljene u 8/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/3 bolesnika koja su primala placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 1/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 2/3 bolesnika koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina: Infekcije su prijavljene u 22/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 25/37 bolesnika koji su primali placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/37 bolesnika koji su primali placebo. U otvorenom produžetku ispitivanja zabilježena je jedna infekcija sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenog intravenskom formulacijom lijeka Benlysta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno kliničko iskustvo s predoziranje lijekom Benlysta. Prijavljene nuspojave povezane sa slučajevima predoziranja su u skladu s onima očekivanim za belimumab.

Dvije doze do 20 mg/kg tjelesne težine primijenjene su u razmaku od 21 dan putem intravenske infuzije bez porasta incidencije ili težine nuspojava u usporedbi s dozama od 1, 4 ili 10 mg/kg tjelesne težine.

U slučaju nenamjernog predoziranja, bolesnike treba pomno nadgledati i pružiti odgovarajuću potpornu skrb sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska antitijela, ATK oznaka: L04AG04

Mehanizam djelovanja

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo specifično za topivi humani protein – stimulator B limfocita (BlyS, također poznat kao BAFF i TNFSF13B). Belimumab blokira vezanje topivog BlyS, koji je faktor za preživljavanje B limfocita, za njegove receptore na B limfocitima. Belimumab se ne veže na B limfocite izravno, već vežući BlyS inhibira preživljavanje B limfocita, uključujući autoreaktivne B limfocite, te reducira diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje proizvode imunoglobuline.

Razine BlyS proteina povišene su u bolesnika sa SLE-om i ostalim autoimunim bolestima. Postoji povezanost između razina BlyS u plazmi i aktivnosti SLE-a. Relativni doprinos razina BlyS patofiziologiji samog SLE-a nije u potpunosti razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Medijan vrijednosti IgG-a u 52. tjednu smanjio se za 11% u bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta, dok se u onih koji su primali placebo povećao za 0,7%.

Među bolesnicima koji su imali anti-dsDNA protutijela na početku ispitivanja, medijan vrijednosti anti-dsDNA protutijela u 52. tjednu smanjio se za 56% u bolesnika liječenih lijekom Benlysta, u usporedbi s 41% u onih koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su imali anti-dsDNA protutijela na početku ispitivanja, 18% onih liječenih lijekom Benlysta postiglo je do 52. tjedna konverziju tj. negativnost anti-dsDNA, u usporedbi s 15% onih koji su primali placebo.

U bolesnika sa SLE-om i niskom razinom komplementa, normalizacija razine C3 i C4 opažena je do 52. tjedna u 42% odnosno 53% bolesnika koji su primali lijek Benlysta, te 21% odnosno 20% bolesnika koji su primali placebo.

Benlysta je do 52. tjedna značajno snizila razine cirkulirajućih ukupnih, prijelaznih, naivnih i SLE B limfocita, kao i plazma stanica. Sniženje razina naivnih i prijelaznih B limfocita, kao i

SLE B limfocita, opaženo je već u 8. tjednu. Razine memorijskih stanica na početku su porasle, a zatim su do 52. tjedna postupno padale prema početnim vrijednostima.

Odgovor razina B limfocita i IgG-a na dugoročno liječenje intravenski primijenjenim lijekom Benlysta ocjenjivao se u nekontroliranom produžetku kliničkog ispitivanja kod SLE-a. Nakon 7 i pol godina liječenja (uključujući 72 tjedna primarnog ispitivanja), zabilježeno je značajno i postojano smanjenje različitih podskupina B limfocita koje je dovelo do sniženja broja naivnih B limfocita s medijanom od 87%, memorijskih B limfocita od 67%, aktiviranih B limfocita od 99% te sniženjem u broju plazma stanica s medijanom od 92% nakon više od 7 godina liječenja. Nakon otprilike 7 godina, zabilježeno je smanjenje razine IgG protutijela s medijanom od 28%, a u 1,6% ispitanika je zabilježeno sniženje razine IgG-a ispod 400 mg/dl. Tijekom ispitivanja, prijavljena incidencija nuspojava općenito je ostala stabilna ili se smanjila.

Nakon primjene lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) ili placeba u bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom opažen je porast serumskih razina IgG-a, koji je bio povezan sa smanjenom proteinurijom. U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u onoj liječenoj lijekom Benlysta opažen je manji porast serumskih razina IgG-a, što je bilo očekivano s obzirom na poznati mehanizam djelovanja belimumaba. U 104. tjednu medijan postotnog povišenja razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 17% uz lijek Benlysta te 37% uz placebo. Opažena sniženja vrijednosti autoprotutijela, povišenja razina komplementa i smanjena ukupnog broja cirkulirajućih B limfocita te broja različitih podskupina B limfocita odgovarala su onima opaženima u ispitivanjima kod SLE-a.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) i jednom ispitivanju supkutane primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om (u dobi od 10 do 17 godina) farmakodinamički je odgovor bio u skladu s podacima zabilježenima u odraslih (vidjeti dio 4.2).

Imunogenost

U ispitivanju supkutane primjene, u kojem su se testirali serumski uzorci prikupljeni u više od 550 odraslih bolesnika sa SLE-om, nisu pronađena protutijela na belimumab ni tijekom ni nakon liječenja belimumabom u supkutanoj dozi od 200 mg. U ispitivanju kod lususnog nefritisa, u kojem su 224 odrasla bolesnika primala lijek Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine, nisu utvrđena protutijela na belimumab.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om u dobi od 6 do 17 godina (n = 53) i jednom ispitivanju supkutane primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om u dobi od 10 do 17 godina (n = 25) ni u jednoga se bolesnika nisu razvila protutijela na belimumab (vidjeti dio 4.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

SLE

Supkutana injekcija

Djelotvornost supkutano primijenjenog lijeka Benlysta ocjenjivala se u 52-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (HGS1006-C1115; BEL112341) provedenom u 836 odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima *American College of Rheumatology*. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali aktivnu SLE bolest, definiranu indeksom SELENA-SLEDAI ≥ 8 i pozitivnim testom na antinuklearna protutijela (ANA ili anti-dsDNA) (ANA titar $\geq 1:80$ i/ili pozitivan test na anti-dsDNA [≥ 30 jedinica/ml]) na probiru. Bolesnici su bili na stabilnoj terapiji za SLE (standardna skrb) koja se sastojala od bilo kojih od sljedećih lijekova (samih ili u kombinaciji): kortikosteroida, antimalaričkih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili drugih imunosupresiva. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s teškim aktivnim lususom središnjeg živčanog sustava ili teškim aktivnim lususnim nefritisom.

Ispitivanje se provodilo u SAD-u, Južnoj Americi, Europi i Aziji. Medijan dobi bolesnika iznosio je 37 godina (raspon: 18 – 77 godina), a većina je bolesnika (94%) bila ženskog spola. Osnovno liječenje uključivalo je kortikosteroide (86%; 60% bolesnika primalo je dozu od > 7,5 mg/dan ekvivalenta prednizona), imunosupresive (46%) i antimalarike (69%). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje belimumaba u dozi od 200 mg ili placeba supkutano jedanput tjedno tijekom 52 tjedna.

Na početku ispitivanja je 62,2% bolesnika imalo visoki stupanj aktivnosti bolesti (SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 10), u 88% bolesnika zahvaćene su bile koža i sluznice, u 78% bolesnika mišićno-koštani sustav, u 8% hematološki sustav, u 12% bubrezi te u 8% vaskularni sustav.

Kao primarna mjera ishoda djelotvornosti korištena je kompozitna mjera ishoda (indeks odgovora SLE-a - *SLE Responder Index* [SRI]) koja je definirala odgovor na terapiju kao postizanje svakog od sljedećih navedenih kriterija, nakon 52 tjedna u usporedbi s početnom procjenom:

- smanjenje rezultata SELENA-SLEDAI za ≥ 4 boda, i
- bez novih bodova zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ili dva nova boda zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG B, i
- bez pogoršanja (porast bodova za $< 0,30$) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment score*).

Indeks odgovora SLE-a mjeri poboljšanje vezano uz aktivnost bolesti, bez pogoršanja u bilo kojem organskom sustavu ili u općem stanju bolesnika.

Tablica 1. Stopa odgovora u 52. tjednu

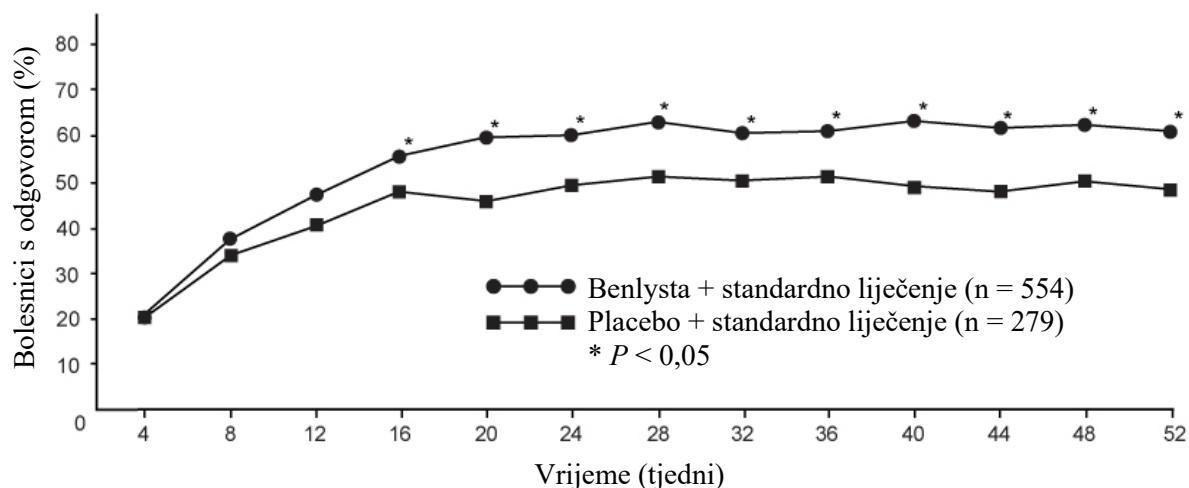
Odgovor ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg tjedno (n = 554)
Indeks odgovora SLE-a	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Opažena razlika naspram placeba		12,98%
Omjer izgleda (95% CI) naspram placeba		1,68 (1,25; 2,25)
Komponente indeksa odgovora SLE-a		
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹ Analize nisu uključivale ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena bilo koje komponente (1 u skupini koja je primala placebo; 2 u skupini koja je primala lijek Benlysta).

² Svi su bolesnici primali standardnu terapiju.

Razlike između liječenih skupina postale su primjetne do 16. tjedna, a održale su se do 52. tjedna (Slika 1).

Slika 1. Udio bolesnika s odgovorom prema SRI indeksu po posjetima



Egzacerbacije SLE-a bile su definirane prema modificiranom SELENA-SLEDAI SLE indeksu egzacerbacija (*SELENA-SLEDAI SLE Flare Index*). Rizik od prve egzacerbacije se tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja smanjio za 22% u skupini koja je primala lijek Benlysta u odnosu na onu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,78; $p = 0,0061$). Medijan vremena do prve egzacerbacije među bolesnicima koji su je doživjeli bio je dulji u bolesnika koji su primali lijek Benlysta nego u onih koji su primali placebo (190 dana naspram 141 dan). Teške egzacerbacije su tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja opažene u 10,6% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Benlysta i 18,2% onih u skupini koja je primala placebo (opažena razlika između liječenja = -7,6%). Rizik od teških egzacerbacija se tijekom 52-tjednog razdoblja promatranja smanjio za 49% u skupini koja je primala lijek Benlysta u odnosu na onu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,51; $p = 0,0004$). Medijan vremena do prve teške egzacerbacije među bolesnicima koji su doživjeli tešku egzacerbaciju bio je dulji u bolesnika koji su primali lijek Benlysta nego u onih koji su primali placebo (171 dan naspram 118 dana).

Postotak bolesnika koji su na početku ispitivanja primali više od 7,5 mg prednizona (ili ekvivalenta) na dan, a kojima je prosječna doza kortikosteroida bila smanjena za barem 25% u odnosu na početnu vrijednost, na dozu ekvivalentnu $\leq 7,5$ mg prednizona na dan tijekom 40. - 52. tjedna, iznosio je 18,2% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 11,9% u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0732$).

Primjena lijeka Benlysta pokazala je poboljšanje po pitanju umora u odnosu na placebo, mjereno po FACIT-Fatigue ljestvici. Prilagođena srednja vrijednost promjene rezultata od početne vrijednosti u 52. tjednu ispitivanja značajno je veća uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (4,4 naspram 2,7; $p = 0,0130$).

Analiza primarne mjere ishoda prema podskupinama pokazala je da je najveća korist uočena u bolesnika s višom aktivnošću bolesti na početku ispitivanja, uključujući bolesnike sa SELENA-SLEDAI rezultatima ≥ 10 , bolesnike koji zahtijevaju steroide kako bi kontrolirali svoju bolest ili bolesnike s niskim razinama komplementa.

Veći relativan odgovor opažen je i u dodatnoj, prethodno identificiranoj serološki aktivnoj skupini bolesnika s ishodišno sniženim komplementom i pozitivnim anti-dsDNA; vidjeti tablicu 2 za rezultate u toj skupini s većom aktivnošću bolesti.

Tablica 2. Bolesnici s ishodišno sniženim vrijednostima komplementa i pozitivnim anti-dsDNA

Podskupina	Pozitivna anti-dsDNA I sniženi komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg tjedno
Stopa SRI odgovora u 52. tjednu ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		17,41
Teške egzacerbacije tijekom 52 tjedna:	(n = 108)	(n = 248)
Bolesnici s teškom egzacerbacijom (%)	31,5	14,1
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		17,4
Vrijeme do teške egzacerbacije [omjer hazarda (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Smanjenje prednizona $\geq 25\%$ od početne vrijednosti, na $\leq 7,5$ mg/dan, tijekom 24. do 52. tjedna ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		9,3
Poboljšanje FACIT-fatigue zbroja u 52. tjednu u odnosu na ishodišnu vrijednost (srednja vrijednost):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (medijan razlike)		2,1

¹ Analiza stope SRI odgovora u 52. tjednu nije uključivala ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena (2 u skupini koja je primala lijek Benlysta).

² U bolesnika s početnom dozom prednizona > 7,5 mg/dan.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u kombinaciji s jednim ciklusom rituksimaba ispitivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, 104-tjednom ispitivanju faze III koje je uključivalo 292 bolesnika (BLISS-BELIEVE). Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika sa statusom kontrole bolesti, koji se definirao kao SLEDAI-2K rezultat ≤ 2 , postignut bez primjene imunosupresiva i uz kortikosteroide u dozi ekvivalentnoj ≤ 5 mg prednizona na dan u 52. tjednu. To je postiglo 19,4% (n = 28/144) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom odnosno 16,7% (n = 12/72) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom (omjer izgleda: 1,27; 95% CI: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Opažena je veća učestalost štetnih događaja (91,7% naspram 87,5%), ozbiljnih štetnih događaja (22,2% naspram 13,9%) i ozbiljnih infekcija (9,0% u odnosu na 2,8%) u bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom u odnosu na bolesnike liječene lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom.

Lupusni nefritis

Supkutana injekcija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u supkutanoj dozi od 200 mg u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom temelji se na podacima o primjeni lijeka Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te na farmakokinetičkom modeliranju i simulaciji (vidjeti dio 5.2).

U prethodno opisanom ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a nisu mogli sudjelovati bolesnici s teškim aktivnim lopusnim nefritisom; međutim, na početku ispitivanja u 12% bolesnika bolest je zahvaćala bubrežnu domenu (na temelju indeksa SELENA-SLEDAI). U nastavku je opisano ispitivanje provedeno u bolesnika s aktivnim lopusnim nefritisom.

Intravenska infuzija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjenoj intravenski tijekom razdoblja od 1 sata 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana ocjenjivale su se u 104-tjednom, randomiziranom (1:1), dvostruko slijepom, placebo kontroliranim ispitivanju faze III (BEL114054), provedenom u 448 bolesnika s aktivnim lopusnim nefritisom. Bolesnici su imali kliničku dijagnozu SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a, biopsijom potvrđen lupusni nefritis razreda III, IV i/ili V i aktivnu bubrežnu bolest pri probiru koja je zahtijevala standardno liječenje. Standardno liječenje uključivalo je kortikosteroide, i to 0 - 3 intravenske doze metilprednizolona (500 - 1000 mg po primjeni), a zatim 0,5 - 1 mg/kg oralnog prednizolona na dan, do ukupne dnevne doze od ≤ 60 mg na dan, koja se do 24. tjedna postupno smanjivala do ≤ 10 mg na dan, u kombinaciji sa:

- mofetilmikofenolatom u peroralnoj dozi od 1 - 3 g na dan ili mikofenolatnatrijem u peroralnoj dozi od 720 - 2160 mg na dan za uvodno liječenje i terapiju održavanja ili
- ciklofosamidom u intravenskoj dozi od 500 mg svaka 2 tjedna za 6 infuzija za uvodno liječenje, a zatim peroralnim azatioprinom u ciljanoj dozi od 2 mg/kg na dan za terapiju održavanja

Ovo je ispitivanje provedeno u Aziji, Sjevernoj Americi, Južnoj Americi i Europi. Medijan dobi bolesnika iznosio je 31 godinu (raspon: 18 – 77 godina); većina bolesnika (88%) bila je ženskog spola.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (engl. *Primary Efficacy Renal Response*, PERR) u 104. tjednu, koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) i procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 20\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti.

Glavne sekundarne mjere ishoda uključivale su:

- potpun bubrežni odgovor (engl. *Complete Renal Response*, CRR), koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) i eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 10\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti
- PERR u 52. tjednu
- vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti (bubrežni događaj definirao se kao prvi događaj završnog stadija bubrežne bolesti, udvostručenja serumskih vrijednosti kreatinina, pogoršanja bubrežne bolesti [koje se definiralo kao pogoršanje proteinurije i/ili oštećenje bubrežne funkcije] ili primanja nedozvoljene terapije za bubrežnu bolest)

Za mjere ishoda PERR i CRR doza steroida morala se od 24. tjedna smanjiti na ≤ 10 mg na dan da bi se ispitanik mogao smatrati bolesnikom s odgovorom. Za navedene mjere ishoda bolesnici koji su prijevremeno prekinuli liječenje ili primili nedozvoljeni lijek te oni koji su se prijevremeno povukli iz ispitivanja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Udio bolesnika koji su postigli PERR u 104. tjednu bio je značajno veći među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Glavne sekundarne mjere ishoda također su ukazale na značajno poboljšanje uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (tablica 3).

Tablica 3. Rezultati za djelotvornost u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom

Mjera ishoda za djelotvornost	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Opažena razlika u odnosu na placebo	Omjer izgleda/hazarda u odnosu na placebo (95% CI)	P- vrijednost
PERR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	32,3%	43,0%	10,8%	OR: 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Sastavnice PERR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 20% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	50,2%	57,4%	7,2%	OR: 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	19,7%	30,0%	10,3%	OR: 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Sastavnice CRR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći < 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 10% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	39,9%	46,6%	6,7%	OR: 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR u 52. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	35,4%	46,6%	11,2%	OR: 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti¹ Postotak bolesnika s događajem ²	28,3%	15,7%	-		
Vrijeme do događaja [omjer hazarda (95% CI)]			-	HR: 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR u 104. tjednu bio je primarna mjera ishoda za djelotvornost; CRR u 104. tjednu, PERR u 52. tjednu i vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti bili su obuhvaćeni unaprijed specificiranim hijerarhijskim testiranjem.

² Kad su iz analize izuzeti smrtni slučajevi (1 uz lijek Benlysta; 2 uz placebo), postotak bolesnika s bubrežnim događajem iznosio je 15,2% uz lijek Benlysta, u usporedbi s 27,4% uz placebo (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

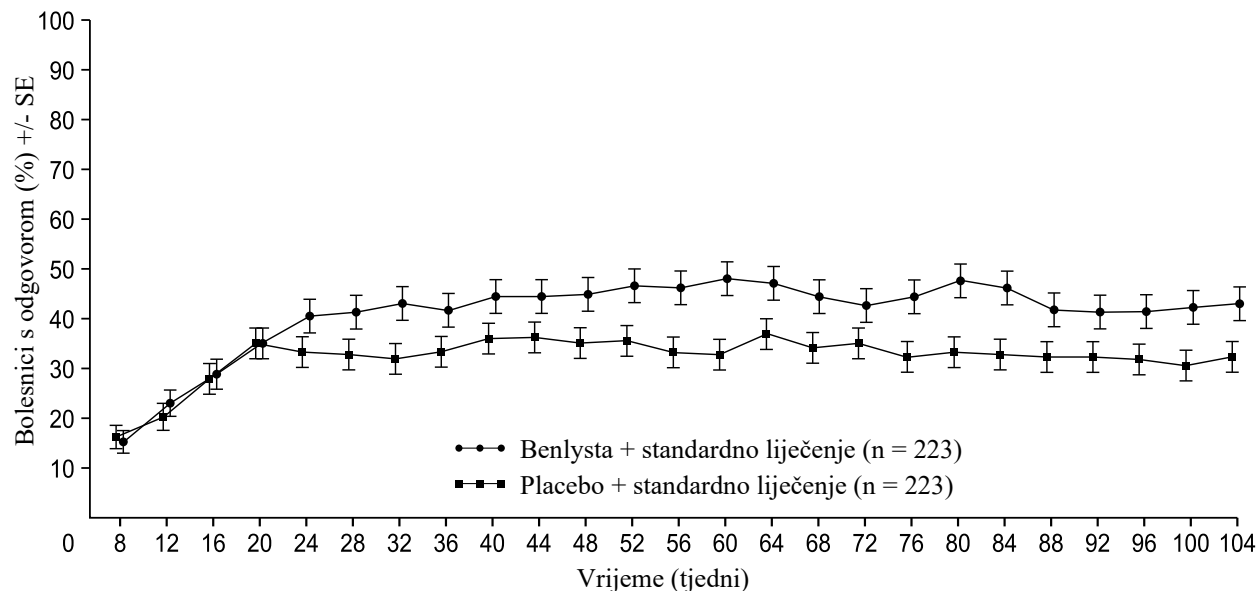
³ Terapijski neuspjeh: primjena lijekova koji nisu dozvoljeni planom ispitivanja.

U usporedbi s placebom, brojčano veći postotak bolesnika koji su primali lijek Benlysta postigao je PERR počevši od 24. tjedna, a ta se razlika između liječenja održala sve do 104. tjedna. Počevši od

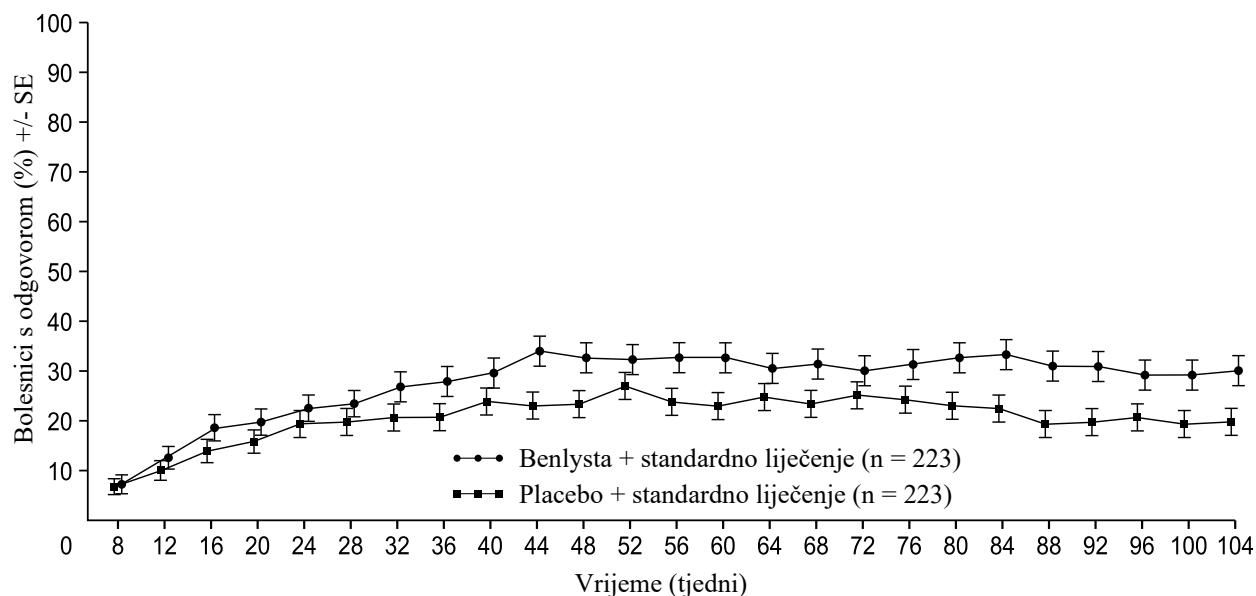
12. tjedna brojčano veći postotak bolesnika liječenih lijekom Benlysta postigao je CRR u usporedbi s onima koji su primali placebo, a ta se brojčana razlika održala sve do 104. tjedna (Slika 2).

Slika 2. Stope odgovora u odraslim bolesnika s lupusnim nefritisom prema posjetu

Bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (PERR)

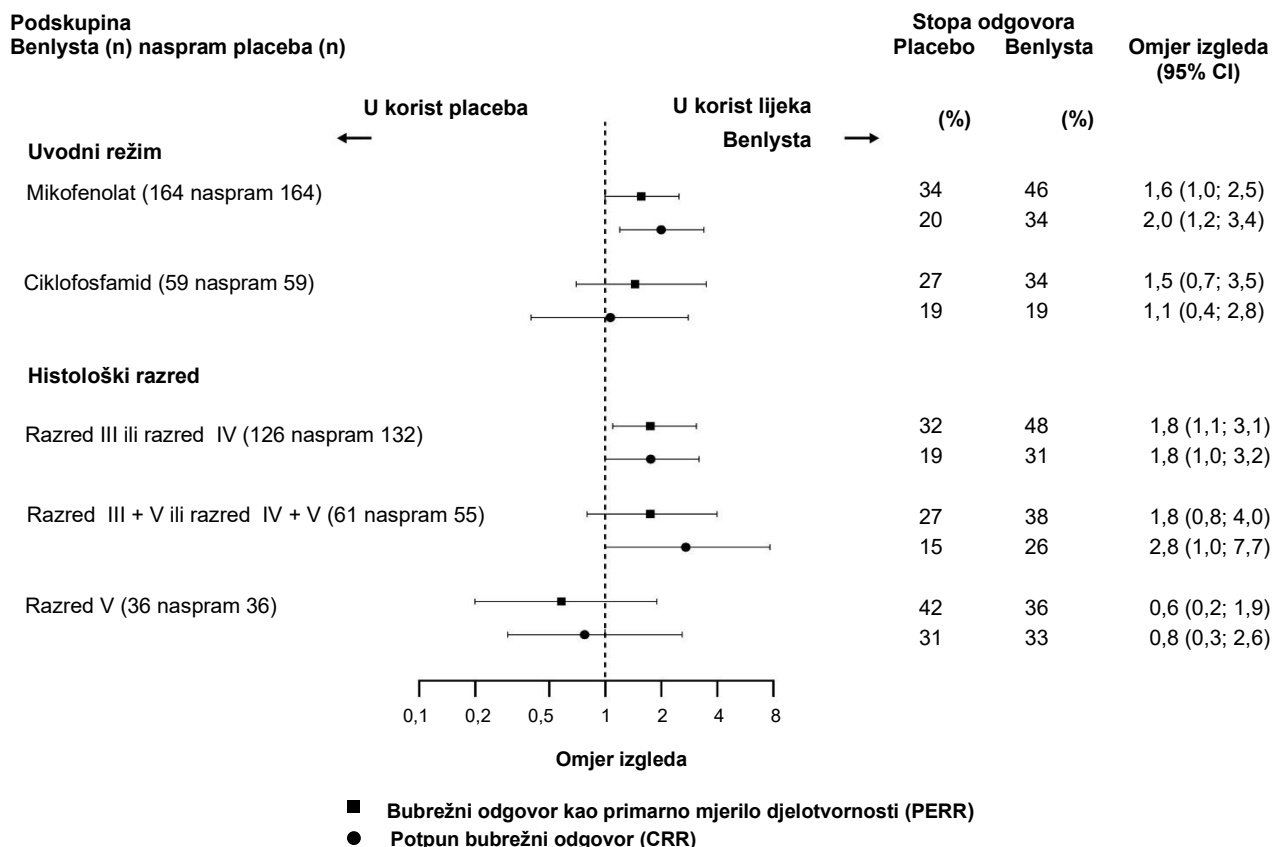


Potpun bubrežni odgovor (CRR)



U deskriptivnim analizama podskupina ocjenjivale su se ključne mjere ishoda za djelotvornost (PERR i CRR) prema režimu uvodnog liječenja (mikofenolat ili ciklofosfamid) i histološkom razredu (razred III ili IV, razred III + V ili razred IV + V, ili razred V) (Slika 3).

Slika 3. Omjer izgleda za PERR i CRR u 104. tjednu po podskupinama



Dob i rasa

Dob

U placebom kontroliranim ispitivanjima nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u bolesnika sa SLE-om u dobi od ≥ 65 godina koji su primali lijek Benlysta intravenski ili supkutano u usporedbi s ukupnom populacijom; međutim, broj bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (62 bolesnika za djelotvornost i 219 za sigurnost) nije dovoljan da bi se odredilo imaju li odgovor drugačiji od onoga u mlađih bolesnika.

Bolesnici crne rase

Premalo je bolesnika crne rase sudjelovalo u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima formulacije lijeka Benlysta za supkutanu primjenu da bi se donijeli značajni zaključci o učincima rase na kliničke ishode.

U bolesnika crne rase ispitivale su se sigurnost i djelotvornost formulacije lijeka Benlysta za intravensku primjenu. Trenutno dostupni podaci opisani su u sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Benlysta 120 mg i 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Pedijatrijska populacija

SLE

Supkutana injekcija

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki nije se ocjenjivala u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Za Benlysta 200 mg otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici, sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Benlysta u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do < 18 godina s aktivnim SLE-om podupiru populacijski farmakokinetički model i simulacija utemeljena na objedinjenim podacima iz otvorenog farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u 25 pedijatrijskih

bolesnika s aktivnim SLE-om koji su primali supkutane doze lijeka Benlysta (200908) te iz ispitivanja provedenog u pedijatrijskih bolesnika s aktivnim SLE-om koji su primali intravenske doze lijeka Benlysta (PLUTO), koje je opisano u nastavku (vidjeti dio 5.2).

Intravenska infuzija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Benlysta ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom 52-tjednom ispitivanju (PLUTO) koje je obuhvatilo 93 pedijatrijska bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a. Bolesnici su imali aktivan SLE, koji se definirao kao SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 6 i pozitivan nalaz testa na autoprotutijela pri probiru, kako je opisano u ispitivanjima provedenima u odraslih. Bolesnici su primali stabilnu terapiju za SLE (standardno liječenje), a uključni kriteriji bili su slični onima u ispitivanjima provedenima u odraslih. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su imali težak aktivan lupusni nefritis, težak aktivan lupus središnjeg živčanog sustava, primarnu imunodeficienciju, nedostatak IgA ili akutne ili kronične infekcije koje su zahtijevale liječenje. Ispitivanje je provedeno u SAD-u, Južnoj Americi, Europi i Aziji. Medijan dobi bolesnika iznosio je 15 godina (raspon: 6 - 17 godina). U skupini bolesnika u dobi od 5 do 11 godina ($n = 13$) SELENA-SLEDAI rezultat kretao se u rasponu od 4 do 13 bodova, dok se u dobnoj skupini od 12 do 17 godina ($n = 79$) kretao u rasponu od 4 do 20 bodova. Većina je bolesnika (94,6%) bila ženskog spola. Ispitivanje nije imalo statističku snagu ni za kakvu statističku usporedbu te su svi podaci opisni.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je indeks odgovora SLE-a (SRI) u 52. tjednu, kako je opisano u ispitivanjima intravenske primjene u odraslih. Udio pedijatrijskih bolesnika koji su postigli SRI odgovor bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Stopa odgovora za pojedinačne komponente mjere ishoda odgovarala je stopi SRI odgovora (tablica 4).

Tablica 4. Stopa odgovora u 52. tjednu u pedijatrijskih bolesnika

Odgovor¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indeks odgovora SLE-a (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponente indeksa odgovora SLE-a		
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI rezultata za ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹Analize nisu uključivale ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena bilo koje komponente (1 u skupini koja je primala placebo).

Među bolesnicima koji su imali tešku egzacerbaciju bolesti, medijan broja dana u ispitivanju do prve teške egzacerbacije iznosio je 150 dana u skupini liječenoj lijekom Benlysta te 113 dana u onoj koja je primala placebo. Tijekom 52 tjedna praćenja, teške egzacerbacije opažene su u 17,0% bolesnika liječenih lijekom Benlysta u usporedbi s 35,0% onih koji su primali placebo (opažena razlika između

liječenja = 18,0%; omjer hazarda = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). Ti su rezultati odgovarali nalazima iz kliničkih ispitivanja intravenske primjene u odraslih.

Prema kriterijima za ocjenu odgovora kod juvenilnog SLE-a Organizacije za međunarodna ispitivanja kod pedijatrijskih reumatoloških bolesti i Američkog reumatološkog društva (engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*, PRINTO/ACR), udio pedijatrijskih bolesnika koji su ostvarili poboljšanje bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo (tablica 5).

Tablica 5. Stopa odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima u 52. tjednu

	Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 50% u bilo koje 2 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%		Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 30% u 3 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odgovor, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Opažena razlika u odnosu na placebo		25,38		25,33
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pet komponenti odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima činile su postotne promjene sljedećih rezultata u 52. tjednu: opće ocjene roditelja, opće ocjene liječnika (PGA), SELENA-SLEDAI rezultata, vrijednosti proteina u 24-satnoj mokraći te rezultata za tjelesnu funkciju na osnovnoj općoj ljestvici za ocjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*, PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Niže navedeni farmakokinetički pokazatelji za supkutanu formulaciju temelje se na procjenama populacijskih pokazatelja za 661 ispitanika (554 bolesnika sa SLE-om i 107 zdravih dobrovoljaca) koji je lijek Benlysta primao supkutano.

Apsorpcija

Benlysta u napunjenoj štrcaljki primjenjuje se supkutanom injekcijom.

Bioraspoloživost belimumaba nakon supkutane primjene iznosila je približno 74%. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je nakon približno 11 tjedana supkutane primjene. Maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 108 µg/ml.

Distribucija

Belimumab se raspodjeljuje u tkiva, uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od približno 5 litara.

Biotransformacija

Belimumab je protein za koji je očekivani metabolički put razgradnja na male peptide i pojedine aminokiseline putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima. Klasična ispitivanja biotransformacije nisu provedena.

Eliminacija

Terminalni poluvijek belimumaba nakon supkutane primjene iznosio je 18,3 dana. Sistemski klirens iznosio je 204 ml/dan.

Ispitivanje kod lupusnog nefritisa

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 224 odrasla bolesnika s lupusnim nefritisom liječena lijekom Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine (0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana tijekom razdoblja do 104 tjedna). Zbog aktivnosti bubrežne bolesti u bolesnika s lupusnim nefritisom klirens belimumaba na početku je bio viši od onog opaženog u ispitivanjima kod SLE-a; međutim, nakon 24 tjedna liječenja i tijekom preostalog trajanja ispitivanja klirens belimumaba i izloženost bili su slični onima opaženima u odraslih bolesnika sa SLE-om koji su primali belimumab u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacija, procjenjuje se da su nakon primjene supkutane doze belimumaba od 200 mg jedanput tjedno prosječne koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom slične onima opaženima u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom liječenih belimumabom u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija: Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki nije se ocjenjivala u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Za Benlysta 200 mg otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici, farmakokinetički parametri supkutano primijenjenog belimumaba temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 25 bolesnika iz farmakokinetičkog ispitivanja faze II provedenog u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om liječenih supkutanim dozama belimumaba te iz ispitivanja faze II provedenog u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om liječenih intravenskim dozama belimumaba. Nakon supkutane primjene 200 mg belimumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina [jedanput tjedno (bolesnici tjelesne težine ≥ 50 kg), svakih 10 dana (bolesnici tjelesne težine od 30 do < 50 kg) ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine od 15 do < 30 kg)], procjenjuje se da je prosječna koncentracija belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže slična onoj opaženoj u odraslih ispitanika sa SLE-om nakon supkutane primjene belimumaba od 200 mg jedanput tjedno te onoj opaženoj u pedijatrijskih ispitanika sa SLE-om nakon intravenske primjene belimumaba u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine 0., 14. i 28. dana i zatim u 4-tjednim intervalima. Procjenjuje se da simulirane geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , C_{avg} , C_{min} i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže (izračunate tijekom intervala doziranja) iznose 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 834 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg liječenih belimumabom jedanput tjedno, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 1051 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 30 do < 50 kg liječenih belimumabom svakih 10 dana te 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 1438 $\text{dana}\cdot\mu\text{g/ml}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 15 do < 30 kg liječenih belimumabom svaka 2 tjedna.

Starije osobe: Benlysta je ispitivana na ograničenom broju starijih bolesnika. Dob nije utjecala na izloženost belimumabu u farmakokinetičkoj analizi populacije liječene supkutanim formulacijom. Međutim, s obzirom na mali broj ispitanika u dobi od ≥ 65 godina, učinak dobi ne može se definitivno isključiti.

Oštećenje funkcije bubrega: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku belimumaba. Tijekom kliničkog razvoja, Benlysta je

bila ispitivana u ograničenog broja bolesnika sa SLE-om i blagim (klirens kreatinina $[CrCl] \geq 60$ i < 90 ml/min), umjerenim ($CrCl \geq 30$ i < 60 ml/min) ili teškim ($CrCl \geq 15$ i < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega: 121 bolesnik s blagim oštećenjem funkcije bubrega i 30 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega primali su lijek Benlysta supkutano, dok je 770 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 261 bolesnik s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 14 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primalo lijek Benlysta intravenski.

Nije opaženo klinički značajno smanjenje sistemskog klirensa zbog oštećenja bubrežne funkcije. Prema tome, ne preporučuje se prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku belimumaba. IgG1 molekule, kao što je belimumab, se kataboliziraju putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima, koji nisu ograničeni samo na jetreno tkivo te je malo vjerojatno da će promjene u funkciji jetre imati ikakvog učinka na eliminaciju belimumaba.

Tjelesna težina / Indeks tjelesne mase (ITM)

Učinci tjelesne težine i ITM-a na izloženost belimumabu nakon supkutane primjene u odraslih nisu se smatrali klinički značajnima. Budući da tjelesna težina nije značajno utjecala na djelotvornost i sigurnost, ne preporučuje se prilagođavanje doze u odraslih.

Učinci tjelesne težine na izloženost belimumabu nakon supkutane primjene u pedijatrijskih bolesnika utvrđeni su populacijskim farmakokinetičkim modelom. Pedijatrijski bolesnici manje tjelesne težine imaju manji klirens belimumaba i volumen distribucije, što dovodi do veće izloženosti. Kako bi se osiguralo da izloženost belimumabu ostane unutar prihvatljivog raspona i da bude dosljedna u pedijatrijskih bolesnika različite tjelesne težine, bolesnici manje tjelesne težine rjeđe primaju belimumab (vidjeti dio 4.2).

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

U bolesnika sa SLE-om koji su prešli s liječenja dozom od 10 mg/kg tjelesne težine intravenski svaka 4 tjedna na liječenje supkutanom dozom od 200 mg uz prijelazni interval od 1 do 4 tjedna, serumске koncentracije belimumaba prije primjene prve supkutane doze bile su približno jednake najnižoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže koju su ti bolesnici naposljetku postigli uz supkutanu primjenu (vidjeti dio 4.2). Prema simulacijama na temelju populacijskih farmakokinetičkih parametara, prosječne koncentracije belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže uz supkutanu primjenu u dozi od 200 mg jedanput tjedno (u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine ≥ 50 kg), svakih 10 dana (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 30 do < 50 kg) ili svaka 2 tjedna (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 15 do < 30 kg) bile su slične onima uz intravensku primjenu u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Lupusni nefritis

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih simulacija procjenjuje se da će bolesnici s lupusnim nefritisom koji su 1 - 2 tjedna nakon primjene prve 2 intravenske doze prešli s liječenja intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine na liječenje supkutanom dozom od 200 mg jedanput tjedno imati slične prosječne serumске koncentracije belimumaba kao i oni liječeni intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti.

Intravenska i supkutana primjena u majmuna rezultirala je očekivanim smanjenjem broja B limfocita u perifernim i limfatičkim tkivima bez povezanih toksikoloških pojava.

Provedena su ispitivanja reprodukcije u skotnih ženki makaki majmuna koje su primale belimumab 150 mg/kg tjelesne težine putem intravenske infuzije (otprilike 9 puta više od predviđene maksimalne kliničke izloženosti za ljude) svaka 2 tjedna tijekom najviše 21 tjedna, te liječenje belimumabom nije bilo povezano s posrednim ili neposrednim štetnim učincima vezanima uz reproduktivnu toksičnost, razvojnu toksičnost ili teratogenost.

Nalazi povezani s liječenjem bili su ograničeni na očekivano reverzibilno smanjenje broja B limfocita u ženskog roditelja i u potomka, te reverzibilno smanjenje IgM-a u mladunčadi majmuna. Broj B limfocita obnovio se nakon prestanka liječenja belimumabom nakon otprilike jedne godine poslije okota u odraslih majmuna, te do 3. mjeseca života u mladunčadi majmuna; razine IgM-a u mladunčadi pri izloženosti belimumabu *in utero* oporavile su se do 6. mjeseca života.

Učinci na mušku i žensku plodnost u majmuna bili su procijenjeni u 6-mjesečnim toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza belimumaba, s dozama do, i uključujući, 50 mg/kg tjelesne težine. Nisu uočene promjene vezane uz liječenje na muškim i ženskim reproduktivnim organima spolno zrelih životinja. Neformalno ispitivanje menstrualnog ciklusa u ženki pokazalo je da nema promjena vezanih uz primjenu belimumaba.

Budući da je belimumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti niti plodnosti (muške ili ženske).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

argininklorid
histidin
histidinklorid
polisorbat 80 (E 433)
natrijev klorid
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena štrcaljka s lijekom Benlysta može se čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom najviše 12 sati. Napunjena štrcaljka mora biti zaštićena od svjetlosti, a ako se ne upotrijebi u roku od 12 sati, treba je baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) i zatvaračem igle.

Dostupno je pakiranje od 1 napunjene štrcaljke i pakiranje od 4 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sveobuhvatne upute za supkutanu primjenu lijeka Benlysta napunjenom štrcaljkom navedene su na kraju upute o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu korak po korak“).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/006 1 napunjena štrcaljka
EU/1/11/700/007 4 napunjene štrcaljke

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 120 mg belimumaba. Nakon rekonstitucije, otopina sadrži 80 mg belimumaba po ml.

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 400 mg belimumaba. Nakon rekonstitucije, otopina sadrži 80 mg belimumaba po ml.

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo, proizvedeno na staničnoj liniji sisavaca (NS0) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Jedna bočica sadrži 0,6 mg polisorbata 80.

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Jedna bočica sadrži 2,0 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Benlysta je indicirana kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 5 ili više godina s aktivnim sistemskim eritematoznim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) s pozitivnim autprotutijelima, koji imaju visok stupanj aktivnosti bolesti (npr. pozitivna anti-dsDNA protutijela i snižene vrijednosti komplementa) unatoč standardnoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Benlysta je u kombinaciji s osnovnim imunosupresivnim terapijama indicirana za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Benlysta treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u dijagnostici i liječenju SLE-a. Infuzije lijeka Benlysta mora primjenjivati kvalificirani zdravstveni radnik obučan za davanje infuzijske terapije.

Primjena lijeka Benlysta može dovesti do teških ili po život opasnih reakcija preosjetljivosti i infuzijskih reakcija. Prijavljeni su slučajevi u kojima su bolesnici razvili simptome akutne preosjetljivosti nekoliko sati nakon primjene infuzije. Također je zapažena ponovna pojava klinički značajnih reakcija nakon početno odgovarajućeg zbrinjavanja simptoma (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga Benlysta mora biti primijenjena u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za zbrinjavanje takvih reakcija. Preporučuje se da bolesnici ostanu pod produženim kliničkim nadzorom (nekoliko sati), i to barem nakon prve dvije infuzije lijeka, uzimajući u obzir mogućnost pojave odgođenih reakcija.

Bolesnici liječeni lijekom Benlysta moraju biti upoznati s mogućim rizikom nastanka teških ili po život opasnih reakcija preosjetljivosti i moguće odgođene ili ponovne pojave simptoma. Svaki put kada se primjenjuje Benlysta, bolesniku se mora dati uputa o lijeku (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Premedikacija, uključujući antihistaminik, s ili bez antipiretika, može se primijeniti prije infuzije lijeka Benlysta (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika sa SLE-om ili aktivnim lususnim nefritisom preporučeni režim doziranja lijekom Benlysta je 10 mg/kg tjelesne težine, na 0., 14. i 28. dan, te u 4-tjednim intervalima nakon toga. Stanje bolesnika potrebno je kontinuirano procjenjivati.

U bolesnika sa SLE-om mora se razmotriti prekid liječenja lijekom Benlysta ako nema poboljšanja u kontroli bolesti nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom Benlysta se mora primjenjivati ili ciklofosamidom za uvodno liječenje, odnosno u kombinaciji s mikofenolatom ili azatioprinom za terapiju održavanja.

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

Ako se bolesnika sa SLE-om prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, prva supkutana injekcija mora se primijeniti 1 do 4 tjedna nakon posljednje intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Lupusni nefritis

Ako se bolesnika s lususnim nefritisom prebacuje s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Benlysta, preporučuje se prvu supkutanu dozu od 200 mg primijeniti 1 do 2 tjedna nakon posljednje intravenske doze. Prelazak se može obaviti u bilo kojem trenutku nakon što bolesnik primi prve 2 intravenske doze (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Lijek Benlysta u starijih bolesnika mora se primjenjivati s oprezom. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Belimumab je ispitan na ograničenom broju bolesnika sa SLE-om i oštećenjem funkcije bubrega.

Na temelju dostupnih informacija, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog nedostatka podataka, oprez se ipak savjetuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena specifična ispitivanja lijeka Benlysta u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Malo je vjerojatno da će za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

SLE

Preporučeni režim primjene lijeka Benlysta u djece u dobi od 5 ili više godina je 10 mg/kg tjelesne težine 0., 14. i 28. dana, a zatim u intervalima od 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost intravenske primjene lijeka Benlysta u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Lupusni nefritis

Sigurnost i djelotvornost intravenske primjene lijeka Benlysta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Benlysta se primjenjuje intravenskom infuzijom, te mora biti rekonstituirana i razrijeđena prije primjene. Za upute o rekonstituciji, razrjeđivanju i čuvanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Benlysta se mora infundirati tijekom sat vremena.

Benlysta se ne smije primijeniti kao intravenski bolus.

Brzina infuzije se može smanjiti ili privremeno prekinuti ako bolesnik razvije infuzijsku reakciju. Infuzija mora biti smjesta prekinuta ako bolesnik razvije potencijalno po život opasnu nuspojavu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Benlysta nije ispitivana u sljedećim skupinama odraslih i pedijatrijskih bolesnika i njezina se primjena ne preporučuje kod:

- teškog aktivnog lupusa središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 5.1)
- HIV-a
- preboljenog ili aktivnog hepatitisa B ili C
- hipogamaglobulinemije ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) ili nedostatka IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)

- anamneze transplantacije vitalnih organa ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica/ koštane srži ili transplantacije bubrega.

Istodobna primjena s ciljanom terapijom za B limfocite

Dostupni podaci ne podržavaju istodobnu primjenu rituksimaba uz lijek Benlysta u bolesnika sa SLE-om (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se Benlysta primjenjuje istodobno s drugom ciljanom terapijom za B limfocite.

Infuzijske reakcije i preosjetljivost

Primjena lijeka Benlysta može rezultirati reakcijama preosjetljivosti i infuzijskim reakcijama koje mogu biti teške pa i smrtonosne. U slučaju teške reakcije, primjena lijeka Benlysta mora se prekinuti, te primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2). Rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti je najveći kod prve dvije infuzije; međutim taj se rizik mora uzeti u obzir prilikom svake primjene infuzije. Bolesnici s anamnezom alergije na različite lijekove ili značajnom preosjetljivošću mogu biti pod povećanim rizikom.

Premedikacija, uključujući antihistaminik, s ili bez antipiretika, može se primijeniti prije infuzije lijeka Benlysta. Nema dovoljno saznanja o tome može li premedikacija smanjiti učestalost ili težinu infuzijskih reakcija.

U kliničkim su ispitivanjima ozbiljne infuzijske i reakcije preosjetljivosti bile prisutne u približno 0,9% odraslih bolesnika, te su uključivale pojavu anafilaktičke reakcije, bradikardije, hipotenzije, angioedema i dispneje. Infuzijske reakcije su se pojavljivale češće tijekom prve dvije infuzije i imale su tendenciju rjeđeg pojavljivanja u sljedećim infuzijama (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni su slučajevi u kojima su bolesnici razvili simptome akutne preosjetljivosti nekoliko sati nakon primjene infuzije. Također je zapažena ponovna pojava klinički značajnih reakcija nakon početno odgovarajućeg zbrinjavanja simptoma (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Stoga Benlysta mora biti primijenjena u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za zbrinjavanje takvih reakcija. Preporučuje se da bolesnici ostanu pod kliničkim nadzorom duže vrijeme (nekoliko sati), i to barem nakon prve dvije infuzije lijeka, uzimajući u obzir mogućnost pojave odgođenih reakcija. Bolesnike se mora upoznati s mogućnošću pojave reakcija preosjetljivosti na dan primjene infuzije kao i nekoliko dana nakon toga, i biti informirani o mogućim znakovima i simptomima takvih reakcija te mogućnosti njihove ponovljene pojave. Bolesnike se mora upozoriti da u slučaju pojave bilo kojeg od tih simptoma odmah potraže medicinsku pomoć. Svaki put kada se primjenjuje Benlysta, bolesniku se mora dati uputa o lijeku (vidjeti dio 4.2).

Primijećene su i neakutne reakcije kasne preosjetljivosti koje su uključivale simptome poput osipa, mučnine, umora, mialgije, glavobolje i edema lica.

Infekcije

Mehanizam djelovanja belimumaba mogao bi povećati rizik od razvoja infekcija u odraslih i djece s lupusom, uključujući oportunističke infekcije, a rizik bi mogao biti povećan u mlađe djece. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija ozbiljnih infekcija je bila slična u skupini koja je primala lijek Benlysta i skupini koja je primala placebo, međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) javljale su se češće kod bolesnika koji su primali lijek Benlysta u usporedbi sa placeboom (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja lijekom Benlysta treba se razmotriti cijepljenje protiv pneumokoka. Liječenje lijekom Benlysta se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim ozbiljnim infekcijama (uključujući ozbiljne kronične infekcije). Liječnici trebaju biti oprezni pažljivo procijeniti očekuje li se da će korist nadmašiti rizik kad razmatraju primjenu lijeka Benlysta u bolesnika s anamnezom rekurentnih infekcija. Liječnici trebaju savjetovati bolesnike da se obrate svom liječniku ako razviju simptome infekcije. Bolesnici koji razviju infekciju za vrijeme liječenja lijekom Benlysta moraju biti pod pomnim nadzorom te se treba pažljivo razmotriti prekid terapije imunosupresivima

uključujući lijek Benlysta dok se infekcija ne riješi. Rizik primjene lijeka Benlysta u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom nije poznat.

Depresija i suicidalnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene psihijatrijski poremećaji (depresija, suicidalne misli i ponašanje, uključujući samoubojstva) prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali lijek Benlysta (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Benlysta liječnici trebaju ocijeniti rizik od depresije i samoubojstva, uzimajući u obzir bolesnikovu anamnezu i trenutčan psihijatrijski status, te trebaju nastaviti nadzirati bolesnike tijekom liječenja. Liječnici moraju uputiti bolesnike (a po potrebi i njegovatelje) da se u slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih simptoma obrate svom liječniku. U bolesnika kod kojih se razviju takvi simptomi treba razmotriti prekid liječenja.

Teške kožne nuspojave

Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome SJS-a i TEN-a te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Benlysta i razmotriti zamjensko liječenje. Ako se u bolesnika tijekom primjene lijeka Benlysta razviju SJS ili TEN, tom se bolesniku više nikada ne smije ponovno uvesti liječenje lijekom Benlysta.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Liječnici moraju osobito pripaziti na simptome koji ukazuju na PML, a koje bolesnici možda ne primjećuju (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome ili znakove). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočila moguća pojava ili pogoršanje tih simptoma i znakova, a ako se oni pojave, mora se razmotriti upućivanje bolesnika neurologu i uvođenje odgovarajućih dijagnostičkih mjera za PML kako je klinički indicirano. Ako se sumnja na PML, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se obustaviti sve dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje imunosupresivima, uključujući lijek Benlysta, mora se prekinuti.

Imunizacija

Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati 30 dana prije ili istodobno s lijekom Benlysta, budući da klinička sigurnost nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osoba koje primaju živa cjepiva na bolesnike koji primaju lijek Benlysta.

Zbog svog mehanizma djelovanja, belimumab može interferirati s odgovorom na imunizacije. Međutim u malom ispitivanju u kojem se ocjenjivao odgovor na 23-valentno pneumokokno cjepivo, ukupni imuni odgovori na različite serotipove bili su slični u bolesnika sa SLE-om koji su primali lijek Benlysta u usporedbi s onima koji su primali standardno imunosupresivno liječenje u vrijeme cijepljenja. Nema dovoljno podataka za donošenje zaključka o odgovoru na druga cjepiva.

Prema ograničenim podacima, Benlysta ne utječe značajno na sposobnost održavanja zaštitnog imunog odgovora na imunizacije primljene prije primjene lijeka Benlysta. U jednom se podispitivanju pokazalo da je mala skupina bolesnika koji su prethodno primili cjepivo protiv tetanusa, pneumokoka ili gripe zadržala zaštitne titre nakon liječenja lijekom Benlysta.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Imunomodulatorni lijekovi, uključujući lijek Benlysta, mogu povećati rizik od nastanka malignih tumora. Preporučuje se oprez pri razmatranju terapije lijekom Benlysta u bolesnika s anamnezom maligne bolesti ili pri procjeni nastavka liječenja u bolesnika koji su razvili maligni tumor. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su razvili malignu neoplazmu unutar posljednjih 5 godina, uz

iznimku onih s bazocelularnim ili planocelularnim karcinomom kože, ili karcinomom cerviksa uterusa, koji je bio u potpunosti odstranjen i odgovarajuće liječen.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 (vidjeti dio 2), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, budući da se Benlysta prašak za koncentrat razrjeđuje u otopini za infuziju koja sadrži natrij, to treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Povišene razine određenih citokina tijekom kronične upale potiskuju stvaranje nekih CYP450 enzima. Nije poznato bi li belimumab mogao biti neizravan modulator takvih citokina. Ne može se isključiti rizik da će belimumab neizravno smanjiti aktivnost CYP enzima. Potrebno je razmotriti terapijsko praćenje kada se liječenje belimumabom uvodi ili prekida u bolesnika koji se liječe supstratima CYP enzima uskog terapijskog indeksa, čija se doza individualno prilagođava (npr. varfarinom).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Benlysta i još barem 4 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Benlysta u trudnica su ograničeni. Uz očekivani farmakološki učinak, tj. smanjenje broja B limfocita, ispitivanja na životinjama provedena na majmunima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Benlysta se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist ne opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Benlysta u majčino mlijeko u ljudi i apsorbira li se sistemski nakon ingestije. Međutim, belimumab je pronađen u mlijeku ženki majmuna nakon davanja 150 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna.

S obzirom na to da se majčina protutijela (IgG) izlučuju u majčino mlijeko, preporučuje se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Benlysta, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima belimumaba na plodnost u ljudi. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu formalno procjenjivani u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakologija belimumaba ne predviđa nikakve štetne učinke pri takvim aktivnostima. Preporučuje se imati na umu kliničko stanje pojedinca i profil nuspojava lijeka Benlysta prilikom razmatranja

sposobnosti bolesnika za obavljanje zadataka koji zahtijevaju prosuđivanje, motorne ili kognitivne vještine.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih

Sigurnost belimumaba u bolesnika sa SLE-om ocjenjivana je u trima predregistracijskim, placebo kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene i jednom naknadnom regionalnom placebo kontroliranom ispitivanju intravenske primjene, jednom placebo kontroliranom ispitivanju supkutane primjene i dvama placebo kontroliranim ispitivanjima intravenske primjene provedenima nakon stavljanja lijeka u promet; sigurnost u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom ocjenjivala se u jednom placebo kontroliranom ispitivanju intravenske primjene.

Podaci navedeni u sljedećoj tablici odnose se na izloženost lijeku u 674 bolesnika sa SLE-om iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja i 470 bolesnika iz naknadnog placebo kontroliranog ispitivanja koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom sat vremena 0., 14. i 28. dana, a nakon toga svakih 28 dana tijekom najviše 52 tjedna) te u 556 bolesnika sa SLE-om liječenih supkutanom formulacijom lijeka Benlysta (200 mg jedanput tjedno tijekom najviše 52 tjedna). Prikazani podaci o sigurnosti uključuju podatke i nakon 52. tjedna u nekih bolesnika sa SLE-om. Podaci dodatno odražavaju i izloženost lijeku u 224 bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine tijekom najviše 104 tjedna). Uključeni su i podaci o slučajevima prijavljenima nakon stavljanja lijeka u promet.

Većina bolesnika istodobno je dobivala jedan ili više lijekova za SLE: kortikosteroide, imunomodulatorne lijekove, antimalarike, nesteroidne protuupalne lijekove.

Nuspojave su bile prijavljene u 84% bolesnika liječenih lijekom Benlysta, te u 87% bolesnika liječenih placebo. Najčešće prijavljena nuspojava ($\geq 5\%$ bolesnika sa SLE-om liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji sa standardnom terapijom, te sa stopom $\geq 1\%$ višom od placeba) bio je nazofaringitis. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava bio je 7% za bolesnike liječene lijekom Benlysta te 8% za one liječene placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 5\%$ bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom koji su primali lijek Benlysta plus standardno liječenje) bile su infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova i herpes zoster. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 12,9% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta te 12,9% među onima koji su primali placebo.

Teške kožne nuspojave: Kod liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Koristile su se sljedeće kategorije učestalosti:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najveća učestalost zabilježena kod bilo koje od dviju formulacija.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije ¹	vrlo često	bakterijske infekcije, npr. bronhitis, infekcija mokraćnih putova
	često	virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	često	reakcije preosjetljivosti ²
	manje često	anafilaktička reakcija
	rijetko	neakutne reakcije kasne preosjetljivosti
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija
	manje često	suicidalno ponašanje, suicidalne misli
Poremećaji živčanog sustava	često	migrena
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	reakcije na mjestu injiciranja ³ , urtikarija, osip
	manje često	angioedem
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije ² , pireksija

¹Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4. „Infekcije“ za daljnje informacije.

²„Reakcije preosjetljivosti“ obuhvaćaju skupinu termina, uključujući anafilaksiju, te se mogu manifestirati kao niz simptoma koji uključuju hipotenziju, angioedem, urtikariju ili drugu vrstu osipa, pruritus i dispneju. „Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije“ obuhvaćaju skupinu termina te se mogu manifestirati kao niz simptoma uključujući bradikardiju, mialgiju, glavobolju, osip, urtikariju, pireksiju, hipotenziju, hipertenziju, omaglicu i artralgiu. Uslijed preklapanja znakova i simptoma, u svim slučajevima nije moguće razlikovati reakcije preosjetljivosti od sistemskih reakcija povezanih s infuzijom ili injekcijom.

³Odnosi se samo na formulaciju za supkutanu primjenu.

Opis odabranih nuspojava

Podaci navedeni u nastavku objedinjeni su iz triju predregistracijskih kliničkih ispitivanja intravenske primjene (samo intravenska doza od 10 mg/kg tjelesne težine) i kliničkog ispitivanja supkutane primjene. „Infekcije“ i „Psihijatrijski poremećaji“ uključuju i podatke prikupljene u ispitivanju

provedenom nakon stavljanja lijeka u promet.

Sistemske reakcije povezane s infuzijom ili injekcijom i preosjetljivost: Sistemske reakcije povezane s primjenom infuzije ili injekcije i preosjetljivost uglavnom su zabilježene na dan primjene, no akutne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti i nekoliko dana nakon primjene. Bolesnici koji u anamnezi imaju alergiju na više lijekova ili značajne reakcije preosjetljivosti mogu biti pod povećanim rizikom.

Incidencija infuzijskih reakcija i reakcija preosjetljivosti koje su se javile unutar 3 dana nakon intravenske infuzije bila je 12% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 10% u skupini koja je primala placebo, uz 1,2% bolesnika u prvoj, odnosno 0,3% u drugoj skupini koji su zahtijevali trajni prekid liječenja.

Infekcije: Ukupna incidencija infekcija u predregistracijskim ispitivanjima intravenske i supkutane primjene kod SLE-a iznosila je 63% i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo. Infekcije koje su se javile u najmanje 3% bolesnika koji su primali lijek Benlysta te barem 1% češće nego u bolesnika koji su primali placebo bile su virusna infekcija gornjih dišnih putova, bronhitis i bakterijska infekcija mokraćnih putova. Ozbiljne infekcije javile su se u 5% bolesnika i u skupini koja je primala lijek Benlysta i u onoj koja je primala placebo; ozbiljne oportunističke infekcije činile su 0,4% odnosno 0% tih slučajeva. Infekcije koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 0,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta i 1,5% bolesnika koji su primali placebo. Neke su infekcije bile teške ili su imale smrtni ishod.

Za informacije o infekcijama opaženima u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om vidjeti odlomak „Pedijatrijska populacija“ u nastavku.

U ispitivanju kod lupusnog nefritisa bolesnici su primali standardno liječenje kao osnovnu terapiju (vidjeti dio 5.1), a ukupna incidencija infekcija iznosila je 82% među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta, u usporedbi sa 76% među onima koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije javile su se u 13,8% bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 17,0% onih koji su primali placebo. Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su u 0,9% (2/224) bolesnika liječenih lijekom Benlysta te 0,9% (2/224) onih koji su primali placebo.

U randomiziranom dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju sigurnosti kod SLE-a nakon stavljanja lijeka u promet (BEL115467) koje je ocjenjivalo smrtnost i specifične štetne događaje kod odraslih, ozbiljne infekcije pojavile su se u 3,7% bolesnika koji su primali lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) u usporedbi s 4,1% bolesnika koji su primali placebo. Međutim, infekcije sa smrtnim ishodom (npr. upala pluća i sepsa) dogodile su se u 0,45% (9/2002) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u odnosu na 0,15% (3/2001) bolesnika koji su primali placebo, dok je učestalost smrtnosti od svih uzroka iznosila 0,50% (10/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta u odnosu na 0,40% (8/2001) u bolesnika koji su primali placebo. Većina infekcija sa smrtnim ishodom zabilježena je tijekom prvih 20 tjedana liječenja lijekom Benlysta.

Psihijatrijski poremećaji: U predregistracijskim kliničkim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,2% (8/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,4% (3/675) bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,6% (4/674) bolesnika koji su primali lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine te 0,3% (2/675) onih koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom Benlysta zabilježena su dva slučaja samoubojstva (uključujući jedan u bolesnika koji je primao lijek Benlysta u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine).

U ispitivanju kod SLE-a koje je provedeno nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 1,0% (20/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,3% (6/2001) onih koji su primali placebo. Ozbiljna depresija prijavljena je u 0,3% (7/2002) bolesnika koji su primali lijek Benlysta te < 0,1% (1/2001) onih koji su primali placebo. Ukupna incidencija ozbiljnih suicidalnih misli ili ponašanja ili samoozljeđivanja bez suicidalne namjere iznosila je 0,7% (15/2002) u bolesnika koji su primali lijek Benlysta te 0,2% (5/2001) u skupini koja je primala placebo. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan slučaj samoubojstva.

U navedenim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a mogli su sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje.

U kliničkom ispitivanju supkutane primjene kod SLE-a, u kojem nisu mogli sudjelovati bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, ozbiljni psihijatrijski događaji prijavljeni su u 0,2% (1/556) bolesnika koji su primali lijek Benlysta, dok u onih koji su primali placebo nije zabilježen nijedan takav događaj. Ni u jednoj skupini nije prijavljen nijedan ozbiljan događaj povezan s depresijom te nijedan slučaj samoubojstva.

Leukopenija: Incidencija leukopenije koja je prijavljena kao štetni događaj u bolesnika sa SLE-om iznosila je 3% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 2% u skupini koja je primala placebo.

Poremećaji probavnog sustava: Pretili bolesnici sa SLE-om [indeks tjelesne mase (ITM) $> 30 \text{ kg/m}^2$ liječeni intravenski primijenjenim lijekom Benlysta prijavili su veće stope mučnine, povraćanja i proljeva u odnosu na placebo, i u usporedbi s bolesnicima normalne težine (ITM $\geq 18,5$ do $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Nijedna od ovih probavnih tegoba u pretilih bolesnika nije bila ozbiljna.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika temelji se na jednom ispitivanju supkutane primjene i jednom ispitivanju intravenske primjene.

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju u kojem je 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) sa SLE-om primalo supkutane doze lijeka Benlysta kojima se postiže izloženost usporediva onoj u odraslih (200 mg prema fiksnom intervalu primjene utemeljenom na tjelesnoj težini), uz istodobnu primjenu osnovne terapije, sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika koji su primali supkutane doze lijeka Benlysta bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom belimumaba.

U 52-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su 53 bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) primala lijek Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana, uz istodobno primijenjenu osnovnu terapiju), nisu opaženi novi sigurnosni signali u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 12 ili više godina ($n = 43$). Podaci o sigurnosti primjene u djece mlađe od 12 godina ($n = 10$) su ograničeni.

Infekcije

Bolesnici u dobi od 5 do 11 godina: Infekcije su prijavljene u 8/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/3 bolesnika koja su primala placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 1/10 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 2/3 bolesnika koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina: Infekcije su prijavljene u 22/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 25/37 bolesnika koji su primali placebo, dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3/43 bolesnika koja su primala intravensku formulaciju lijeka Benlysta i 3/37 bolesnika koji su primali placebo. U otvorenom nastavku ispitivanja zabilježena je jedna infekcija sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenog intravenskom formulacijom lijeka Benlysta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno kliničko iskustvo s predoziranje lijekom Benlysta. Prijavljene nuspojave povezane sa slučajevima predoziranja su u skladu s onima očekivanim za belimumab.

Dvije doze do 20 mg/kg tjelesne težine primijenjene su u razmaku od 21 dan putem intravenske infuzije bez porasta incidencije ili težine nuspojava u usporedbi s dozama od 1, 4 ili 10 mg/kg tjelesne težine.

U slučaju nenamjernog predoziranja, bolesnike treba pomno nadgledati i pružiti odgovarajuću potpurnu skrb sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska antitijela, ATK oznaka: L04AG04

Mehanizam djelovanja

Belimumab je humano, IgG1 λ monoklonsko protutijelo specifično za topivi humani protein – stimulator B limfocita (BlyS, također poznat kao BAFF i TNFSF13B). Belimumab blokira vezanje topivog BlyS, koji je faktor za preživljavanje B limfocita, za njegove receptore na B limfocitima. Belimumab se ne veže na B limfocite izravno, već vežući BlyS inhibira preživljavanje B limfocita, uključujući autoreaktivne B limfocite, te reducira diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje proizvode imunoglobuline.

Razine BlyS proteina povišene su u bolesnika sa SLE-om i ostalim autoimunim bolestima. Postoji povezanost između razina BlyS u plazmi i aktivnosti SLE-a. Relativni doprinos razina BlyS patofiziologiji samog SLE-a nije u potpunosti razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima zamijećene su promjene u biomarkerima kod intravenske primjene lijeka Benlysta. U odraslih bolesnika sa SLE-om i hipergama-globulinemijom, normalizacija razine IgG-a bila je do 52. tjedna opažena u 49% bolesnika koji su primali lijek Benlysta, te u 20% bolesnika koji su primali placebo.

U bolesnika sa SLE-om i anti-dsDNA protutijelima, 16% onih liječenih lijekom Benlysta postiglo je do 52. tjedna konverziju tj. negativnost anti-dsDNA, u usporedbi sa 7% onih koji su primali placebo.

U bolesnika sa SLE-om i niskom razinom komplementa, normalizacija razine C3 i C4 opažena je do 52. tjedna u 38% odnosno 44% bolesnika koji su primali lijek Benlysta, te u 17% odnosno 18% bolesnika koji su primali placebo.

Od antifosfolipidnih antitijela, mjerenja su rađena samo za antikardiolipinsko protutijelo. Za antikardiolipinsko IgA protutijelo, opaženo je smanjenje od 37% u 52. tjednu ($p = 0,0003$), za antikardiolipinsko protutijelo IgG, opaženo je smanjenje od 26% u 52. tjednu ($p = 0,0324$), a za antikardiolipinsko protutijelo klase IgM, opaženo je smanjenje od 25% ($p = \text{NS}; 0,46$).

Promjene u B stanicama (uključujući naivne, memorijske i aktivirane B stanice i plazma stanice) i razine IgG-a koje se pojavljuju u bolesnika sa SLE-om tijekom liječenja intravenski primijenjenim belimumabom praćene su u dugoročnom nekontroliranom produžetku kliničkog ispitivanja. Nakon 7 i pol godina liječenja (uključujući 72 tjedna primarnog ispitivanja), zamijećeno je značajno i postojano smanjenje različitih podskupina B limfocita koje je dovelo do sniženja broja naivnih B limfocita s medijanom od 87%, memorijskih B limfocita od 67%, aktiviranih B limfocita od 99% te sniženjem u

broju plazma stanica s medijanom od 92% nakon više od 7 godina liječenja. Nakon otprilike 7 godina, zabilježeno je smanjenje razine IgG protutijela s medijanom od 28%, a u 1,6% ispitanika je zabilježeno sniženje razine IgG ispod 400 mg/dl. Tijekom ispitivanja, prijavljena incidencija nuspojava općenito je ostala stabilna ili se smanjila.

Nakon primjene lijeka Benlysta (10 mg/kg tjelesne težine intravenski) ili placebo u bolesnika s aktivnim lususnim nefritisom opažen je porast serumskih razina IgG-a, koji je bio povezan sa smanjenom proteinurijom. U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u onoj liječenoj lijekom Benlysta opažen je manji porast serumskih razina IgG-a, što je bilo očekivano s obzirom na poznati mehanizam djelovanja belimumaba. U 104. tjednu medijan postotnog povišenja razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 17% uz lijek Benlysta te 37% uz placebo. Opažena sniženja vrijednosti autoprotutijela, povišenja razina komplementa i smanjena ukupnog broja cirkulirajućih B limfocita te broja različitih podskupina B limfocita odgovarala su onima opaženima u ispitivanjima kod SLE-a.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om (u dobi od 6 do 17 godina) farmakodinamički je odgovor bio u skladu s podacima zabilježenima u odraslih.

Imunogenost

Osjetljivost testa na neutralizirajuća antitijela i nespecifična antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) ograničena je prisutnošću aktivnog lijeka u prikupljenim uzorcima. Stoga prava pojava neutralizirajućih protutijela i nespecifičnih ADA u krvi ispitanika nije poznata.

U dva ispitivanja faze III provedena u odraslih sa SLE-om, 4 od 563 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala lijek Benlysta 10 mg/kg tjelesne težine, te 27 od 559 (4,8%) bolesnika u skupini koja je primala lijek Benlysta u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine, bilo je pozitivno na stalnu prisutnost anti-belimumab protutijela. Među trajno pozitivnim ispitanicima u ispitivanjima faze III kod SLE-a, 1/10 (10%) ispitanika u placebo skupini, 2/27 (7%) ispitanika u skupini koja je primala dozu od 1 mg/kg tjelesne težine te 1/4 (25%) ispitanika koji su primali dozu od 10 mg/kg tjelesne težine, imalo je infuzijske reakcije na dan primjene lijeka; nijedna od tih infuzijskih reakcija nije bila ozbiljna i bile su blage do umjerene težine. Nekoliko bolesnika s ADA prijavilo je ozbiljne/teške nuspojave. Stope infuzijskih reakcija među trajno pozitivnim ispitanicima bile su usporedive sa stopama ADA-negativnih ispitanika u 75/552 (14%) bolesnika u placebo skupini, 78/523 (15%) u skupini koja je primala 1 mg/kg tjelesne težine te 83/559 (15%) u skupini koja je primala dozu od 10 mg/kg tjelesne težine.

U ispitivanju kod lususnog nefritisa, u kojem su 224 odrasla bolesnika primala lijek Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine, nisu utvrđena protutijela na belimumab.

U jednom ispitivanju intravenske primjene provedenom u pedijatrijskih bolesnika sa SLE-om u dobi od 6 do 17 godina (n = 53) ni u jednoga se bolesnika nisu razvila protutijela na belimumab.

Klinička djelotvornost i sigurnost

SLE

Intravenska infuzija u odraslih

Djelotvornost intravenski primijenjenog lijeka Benlysta bila je ocijenjena u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u 1684 bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima *American College of Rheumatology* (ACR). Bolesnici su imali aktivnu bolest, definiranu indeksom SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ≥ 6 i pozitivan test na antinuklearna protutijela (engl. *anti-nuclear antibody*, ANA) - (ANA titar $\geq 1:80$ i/ili pozitivna anti-dsDNA [≥ 30 jedinica/ml]) na probiru. Bolesnici su bili na stabilnoj terapiji za SLE koja se sastojala od (samih ili u kombinaciji): kortikosteroida, antimalaričkih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili drugih imunosupresiva. Ta dva ispitivanja bila su

sličnog dizajna, osim što je BLISS-76 bilo 76-tjedno ispitivanje, dok je ispitivanje BLISS-52 trajalo 52 tjedna. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda djelotvornosti ocijenjena u 52. tjednu.

Bolesnici s teškim aktivnim lupusnim nefritisom ili s teškim aktivnim lupusom središnjeg živčanog sustava bili su isključeni iz ispitivanja.

Ispitivanje BLISS-76 bilo je primarno provođeno u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi. Osnovno liječenje uključivalo je kortikosteroide (76%; 46% bolesnika je primalo dozu > 7,5 mg/dan), imunosupresive (56%), i antimalarike (63%).

Ispitivanje BLISS-52 bilo je provedeno u Južnoj Americi, istočnoj Europi, Aziji i Australiji. Osnovno liječenje uključivalo je kortikosteroide (96%; 69% ih je primalo > 7,5 mg/dan), imunosupresive (42%) i antimalarike (67%).

Na početku ispitivanja je 52% bolesnika imalo visoki stupanj aktivnosti bolesti (SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 10), u 59% bolesnika zahvaćene su bile koža i sluznice, u 60% bolesnika mišićno-koštani sustav, u 16% hematološki sustav, u 11% bubrezi, te u 9% vaskularni sustav (BILAG A ili B na početku ispitivanja).

Kao primarna mjera ishoda djelotvornosti korištena je kompozitna mjera ishoda (indeks odgovora SLE-a - *SLE Responder Index* [SRI]) koja je definirala odgovor na terapiju kao postizanje svakog od sljedećih navedenih kriterija, nakon 52 tjedna u usporedbi s početnom procjenom:

- smanjenje rezultata SELENA-SLEDAI za ≥ 4 boda, i
- bez novih bodova zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ili dva nova boda zahvaćenosti organskih sustava kategorije BILAG B, i
- bez pogoršanja (porast bodova za < 0,30) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment score*).

Indeks odgovora SLE-a mjeri poboljšanje vezano uz aktivnost bolesti, bez pogoršanja u bilo kojem organskom sustavu ili u općem stanju bolesnika.

Tablica 1. Stopa odgovora u 52. tjednu

Odgovor	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 i BLISS-52 skupno	
	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)
Indeks odgovora SLE-a	33,8%	43,2% (p = 0,021)	43,6%	57,6% (p = 0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
Opažena razlika naspram placeba		9,4%		14,0%		11,8%
Omjer izgleda (95% CI) naspram placeba		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Komponente indeksa odgovora SLE-a						
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p = 0,006)	46,0%	58,3% (p = 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu	65,1%	69,2% (p = 0,32)	73,2%	81,4% (p = 0,018)	69,2%	75,5% (p = 0,019)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA	62,9%	69,2% (p = 0,13)	69,3%	79,7% (p = 0,0048)	66,2%	74,6% (p = 0,0017)

¹ Svi su bolesnici primali standardnu terapiju

U skupnoj analizi dvaju ispitivanja, postotak bolesnika koji su primali > 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta) na početku ispitivanja, čija je prosječna doza kortikosteroida bila smanjena za barem 25%, na dozu ekvivalentnu $\leq 7,5$ mg prednizona dnevno, tijekom 40. do 52. tjedna, iznosio je 17,9% u skupini koja je primala lijek Benlysta te 12,3% u skupini koja je primala placebo (p = 0,0451).

Egzacerbacije SLE-a bile su definirane prema modificiranom SELENA-SLEDAI SLE indeksu egzacerbacija (*SELENA-SLEDAI SLE Flare Index*). Medijan vremena do prve egzacerbacije bio je odgođen u skupnoj skupini bolesnika koji su primali lijek Benlysta u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (110 naspram 84 dana, omjer hazarda = 0,84; p = 0,012). Tijekom 52 tjedna praćenja teške egzacerbacije su uočene u 15,6% bolesnika na lijeku Benlysta u usporedbi s 23,7% ispitanika na placebo (uočena razlika u liječenju = -8,1%; omjer hazarda = 0,64; p = 0,0011).

U skupnoj analizi primjena lijeka Benlysta pokazala je poboljšanje po pitanju umora u odnosu na placebo, mjereno po FACIT-Fatigue ljestvici. Srednja vrijednost promjene rezultata od početne vrijednosti u 52. tjednu ispitivanja je značajno veća uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (4,70 naspram 2,46; p = 0,0006).

Jednovarijatna i multivarijatna analiza primarne mjere ishoda u prethodno specificiranim podskupinama pokazala je da je najveća korist uočena u bolesnika s višom aktivnošću bolesti,

uključujući bolesnike sa SELENA-SLEDAI rezultatima ≥ 10 , bolesnike koji zahtijevaju steroide kako bi kontrolirali svoju bolest ili bolesnike s niskim razinama komplementa.

Post-hoc analiza je identificirala podskupine bolesnika s visokim odgovorom na terapiju, kao što su bolesnici s ishodišno sniženim komplementom i pozitivnim anti-dsDNA, vidjeti tablicu 2 za rezultate u toj skupini s većom aktivnošću bolesti. Od ovih bolesnika, 64,5% je ishodišno imalo SELENA-SLEDAI rezultate ≥ 10 .

Tablica 2. Bolesnici s ishodišno sniženim vrijednostima komplementa i pozitivnim anti-dsDNA

Podskupina	Pozitivna anti-dsDNA I sniženi komplement	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
Stopa SRI odgovora u 52. tjednu (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		19,8
Stopa SRI odgovora (izuzevši promjene u razini komplementa i anti-dsDNA) u 52. tjednu (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		17,3
Teške egzacerbacije tijekom 52 tjedna		
Bolesnici s teškom egzacerbacijom (%)	29,6	19,0
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		10,6
Vrijeme do teške egzacerbacije [omjer hazarda (95% CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
Smanjenje prednizona $\geq 25\%$ od početne vrijednosti, na $\leq 7,5$ mg/dan, tijekom 40. do 52. tjedna ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		6,3
Poboljšanje FACIT-fatigue zbroja u 52. tjednu u odnosu na ishodišnu vrijednost (srednja vrijednost)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (srednja vrijednost razlike)		2,21
Samo ispitivanje BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Stopa SRI odgovora u 76. tjednu (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Opažena razlika u liječenju naspram placeba (%)		12,1

¹ U bolesnika s početnom dozom prednizona > 7,5 mg/dan.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u kombinaciji s jednim ciklusom rituksimaba ispitivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, 104-tjednom ispitivanju faze III koje je uključivalo 292 bolesnika (BLISS-BELIEVE). Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika sa statusom kontrole bolesti, koji se definirao kao SLEDAI-2K rezultat ≤ 2 , postignut bez primjene imunosupresiva i uz kortikosteroide u dozi ekvivalentnoj ≤ 5 mg prednizona na dan u 52. tjednu. To je postiglo 19,4% (n = 28/144) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom

odnosno 16,7% (n = 12/72) bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom (omjer izgleda: 1,27; 95% CI: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Opažena je veća učestalost štetnih događaja (91,7% naspram 87,5%), ozbiljnih štetnih događaja (22,2% naspram 13,9%) i ozbiljnih infekcija (9,0% u odnosu na 2,8%) u bolesnika liječenih lijekom Benlysta u kombinaciji s rituksimabom u odnosu na bolesnike liječene lijekom Benlysta u kombinaciji s placebom.

Lupusni nefritis

U prethodno opisanim ispitivanjima intravenske primjene kod SLE-a nisu mogli sudjelovati bolesnici s teškim aktivnim lupusnim nefritisom; međutim, na početku ispitivanja u 11% bolesnika bolest je zahvaćala bubrežnu domenu (na temelju indeksa BILAG A ili B). U nastavku je opisano ispitivanje provedeno u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjenoj intravenski tijekom razdoblja od 1 sata 0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana ocjenjivale su se u 104-tjednom, randomiziranom (1:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (BEL114054), provedenom u 448 bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom. Bolesnici su imali kliničku dijagnozu SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a, biopsijom potvrđen lupusni nefritis razreda III, IV i/ili V i aktivnu bubrežnu bolest pri probiru koja je zahtijevala standardno liječenje. Standardno liječenje uključivalo je kortikosteroide, i to 0 - 3 intravenske doze metilprednizolona (500 - 1000 mg po primjeni), a zatim 0,5 - 1 mg/kg oralnog prednizona na dan, do ukupne dnevne doze od ≤ 60 mg na dan, koja se do 24. tjedna postupno smanjivala do ≤ 10 mg na dan, u kombinaciji sa:

- mofetilmikofenolatom u peroralnoj dozi od 1 - 3 g na dan ili mikofenolatnatrijem u peroralnoj dozi od 720 - 2160 mg na dan za uvodno liječenje i terapiju održavanja ili
- ciklofosamidom u intravenskoj dozi od 500 mg svaka 2 tjedna za 6 infuzija za uvodno liječenje, a zatim peroralnim azatioprinom u ciljanoj dozi od 2 mg/kg na dan za terapiju održavanja

Ovo je ispitivanje provedeno u Aziji, Sjevernoj Americi, Južnoj Americi i Europi. Medijan dobi bolesnika iznosio je 31 godinu (raspon: 18 - 77 godina); većina bolesnika (88%) bila je ženskog spola.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (engl. *Primary Efficacy Renal Response*, PERR) u 104. tjednu, koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) i procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 20\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti.

Glavne sekundarne mjere ishoda uključivale su:

- potpun bubrežni odgovor (engl. *Complete Renal Response*, CRR), koji se definirao kao odgovor u 100. tjednu, potvrđen ponovljenim mjerenjem sljedećih parametara u 104. tjednu: omjer proteina i kreatinina u mokraći < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) i eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² ili izostanak smanjenja eGFR-a za $> 10\%$ u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije bolesti
- PERR u 52. tjednu
- vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti (bubrežni događaj definirao se kao prvi događaj završnog stadija bubrežne bolesti, udvostručenja serumskih vrijednosti kreatinina, pogoršanja bubrežne bolesti [koje se definiralo kao pogoršanje proteinurije i/ili oštećenje bubrežne funkcije] ili primanja nedozvoljene terapije za bubrežnu bolest)

Za mjere ishoda PERR i CRR doza steroida morala se od 24. tjedna smanjiti na ≤ 10 mg na dan da bi se ispitanik mogao smatrati bolesnikom s odgovorom. Za navedene mjere ishoda bolesnici koji su prijevremeno prekinuli liječenje ili primili nedozvoljeni lijek te oni koji su se prijevremeno povukli iz ispitivanja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Udio bolesnika koji su postigli PERR u 104. tjednu bio je značajno veći među bolesnicima liječenima lijekom Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Glavne sekundarne mjere ishoda također su ukazale na značajno poboljšanje uz lijek Benlysta u odnosu na placebo (tablica 3).

Tablica 3. Rezultati za djelotvornost u odraslih bolesnika s lupusnim nefritisom

Mjera ishoda za djelotvornost	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Opažena razlika u odnosu na placebo	Omjer izgleda/hazarda u odnosu na placebo (95% CI)	P- vrijednost
PERR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	32,3%	43,0%	10,8%	OR: 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Sastavnice PERR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći ≤ 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 20% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	50,2%	57,4%	7,2%	OR: 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR u 104. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	19,7%	30,0%	10,3%	OR: 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Sastavnice CRR-a					
Omjer proteina i kreatinina u mokraći < 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/1,73 m ² ili bez smanjenja eGFR-a za > 10% u odnosu na vrijednost prije egzacerbacije	39,9%	46,6%	6,7%	OR: 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Izostanak terapijskog neuspjeha ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR: 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR u 52. tjednu¹ Bolesnici s odgovorom	35,4%	46,6%	11,2%	OR: 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti¹ Postotak bolesnika s događajem ²	28,3%	15,7%	-		
Vrijeme do događaja [omjer hazarda (95% CI)]			-	HR: 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR u 104. tjednu bio je primarna mjera ishoda za djelotvornost; CRR u 104. tjednu, PERR u 52. tjednu i vrijeme do bubrežnog događaja ili smrti bili su obuhvaćeni unaprijed specificiranim hijerarhijskim testiranjem.

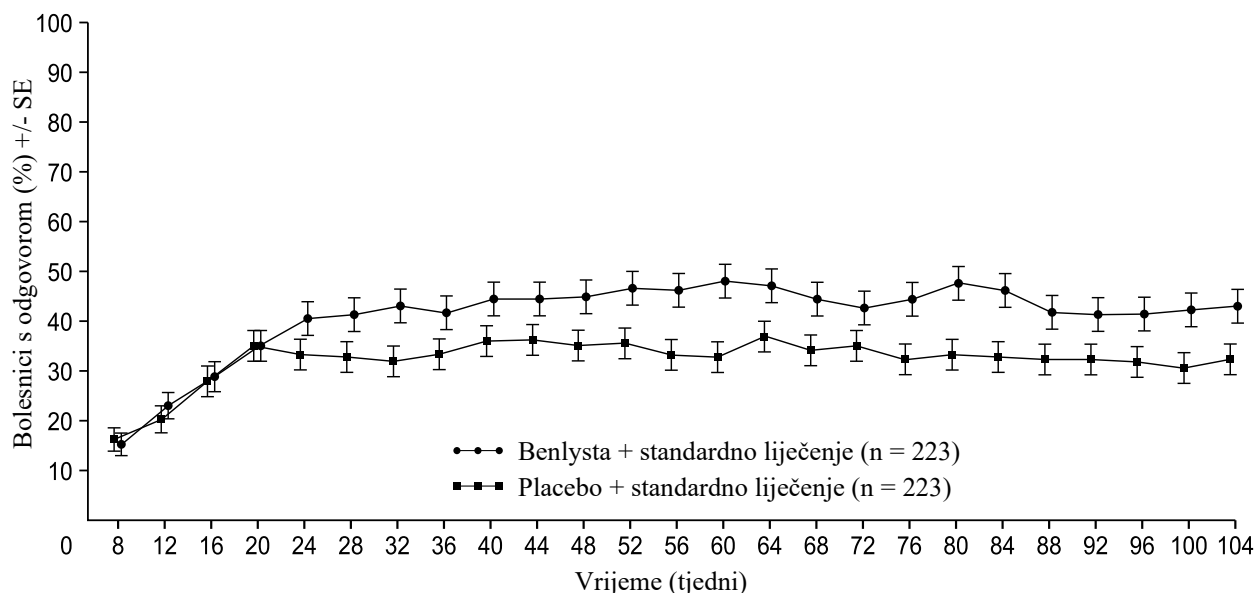
² Kad su iz analize izuzeti smrtni slučajevi (1 uz lijek Benlysta; 2 uz placebo), postotak bolesnika s bubrežnim događajem iznosio je 15,2% uz lijek Benlysta, u usporedbi s 27,4% uz placebo (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

³ Terapijski neuspjeh: primjena lijekova koji nisu dozvoljeni planom ispitivanja.

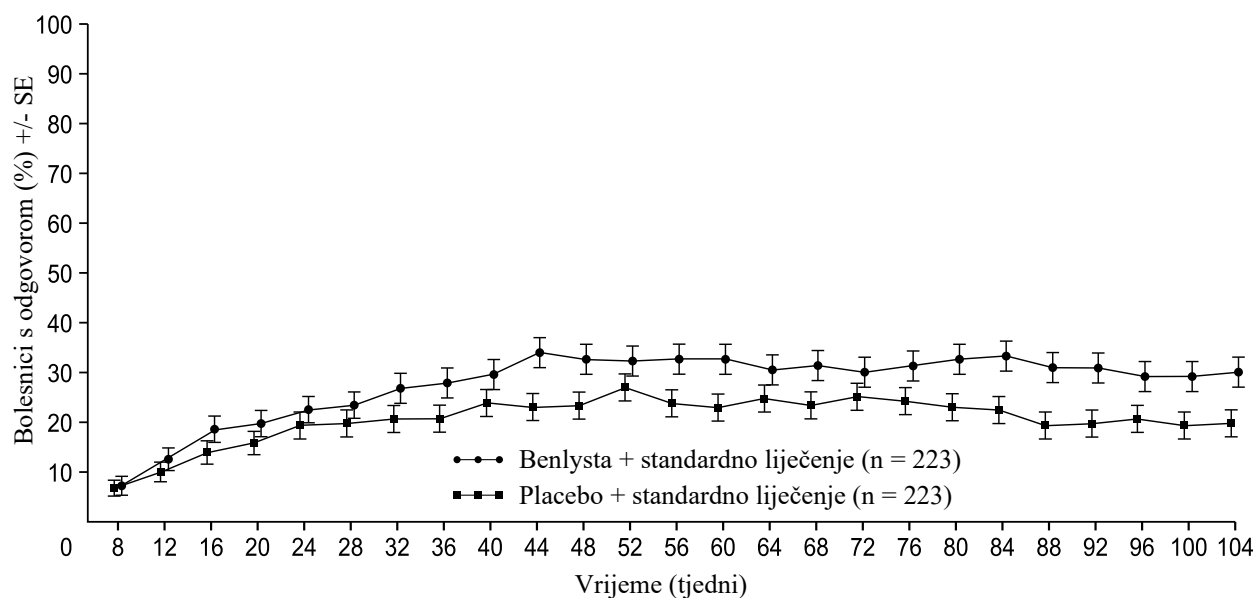
U usporedbi s placeboom, brojčano veći postotak bolesnika koji su primali lijek Benlysta postigao je PERR počevši od 24. tjedna, a ta se razlika između liječenja održala sve do 104. tjedna. Počevši od 12. tjedna brojčano veći postotak bolesnika liječenih lijekom Benlysta postigao je CRR u usporedbi s onima koji su primali placebo, a ta se brojčana razlika održala sve do 104. tjedna (Slika 1).

Slika 1. Stope odgovora u odraslim bolesnika s lupusnim nefritisom prema posjetu

Bubrežni odgovor kao primarno mjerilo djelotvornosti (PERR)

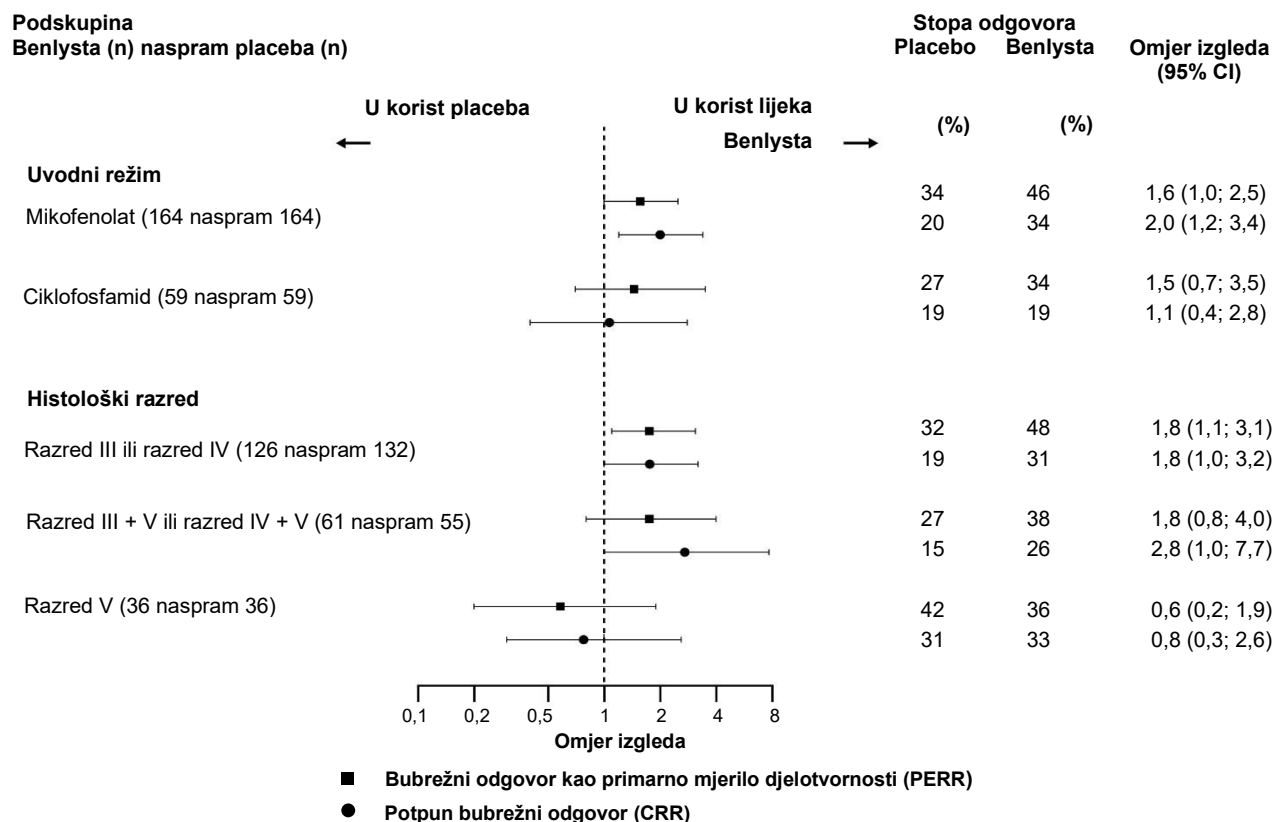


Potpun bubrežni odgovor (CRR)



U deskriptivnim analizama podskupina ocjenjivale su se ključne mjere ishoda za djelotvornost (PERR i CRR) prema režimu uvodnog liječenja (mikofenolat ili ciklofosfamid) i histološkom razredu (razred III ili IV, razred III + V ili razred IV + V, ili razred V) (Slika 2).

Slika 2. Omjer izgleda za PERR i CRR u 104. tjednu po podskupinama



Dob i rasa

Dob

U placebom kontroliranim ispitivanjima nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u bolesnika sa SLE-om u dobi od ≥ 65 godina koji su primali lijek Benlysta intravenski ili supkutano u usporedbi s ukupnom populacijom; međutim, broj bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (62 bolesnika za djelotvornost i 219 za sigurnost) nije dovoljan da bi se odredilo imaju li odgovor drugačiji od onoga u mlađih bolesnika.

Bolesnici crne rase

U randomiziranom (2:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III/IV u trajanju od 52 tjedna (EMBRACE) lijek Benlysta se bolesnicima sa SLE-om crne rase primjenjivao intravenski. Djelotvornost lijeka ispitana je u 448 bolesnika. Udio bolesnika crne rase koji su postigli odgovor prema SRI-S2K indeksu bio je veći među bolesnicima koji su primali lijek Benlysta, no razlika u odnosu na placebo nije bila statistički značajna. Međutim, dosljedno rezultatima iz drugih ispitivanja, u bolesnika crne rase s visokim stupnjem aktivnosti bolesti (niskom razinom komplementa i pozitivnim nalazom na anti-dsDNA protutijela na početku ispitivanja, $n = 141$) stopa odgovora prema SRI-S2K indeksu iznosila je 45,1% za skupinu koja je primala lijek Benlysta u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine, u usporedbi s 24,0% za placebo skupinu (omjer izgleda: 3,00; 95% CI: 1,35; 6,68).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Benlysta ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 52-tjednom ispitivanju (PLUTO) koje je obuhvatilo 93 pedijatrijska bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE-a prema klasifikacijskim kriterijima ACR-a. Bolesnici su imali aktivan SLE, koji se definirao kao SELENA-SLEDAI rezultat ≥ 6 i pozitivan nalaz testa na autoprotutijela pri probiru, kako je opisano u ispitivanjima provedenima u odraslih. Bolesnici su

primali stabilnu terapiju za SLE (standardno liječenje), a uključni kriteriji bili su slični onima u ispitivanjima provedenima u odraslih. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su imali težak aktivan lupus nefritis, težak aktivan lupus središnjeg živčanog sustava, primarnu imunodeficienciju, nedostatak IgA ili akutne ili kronične infekcije koje su zahtijevale liječenje. Ispitivanje je provedeno u SAD-u, Južnoj Americi, Europi i Aziji. Medijan dobi bolesnika iznosio je 15 godina (raspon: 6 – 17 godina). U skupini bolesnika u dobi od 5 do 11 godina (n = 13) SELENA-SLEDAI rezultat kretao se u rasponu od 4 do 13 bodova, dok se u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (n = 79) kretao u rasponu od 4 do 20 bodova. Većina je bolesnika (94,6%) bila ženskog spola. Ispitivanje nije imalo statističku snagu ni za kakvu statističku usporedbu te su svi podaci opisni.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je indeks odgovora SLE-a (SRI) u 52. tjednu, kako je opisano u ispitivanjima intravenske primjene u odraslih. Udio pedijatrijskih bolesnika koji su postigli SRI odgovor bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo. Stopa odgovora za pojedinačne komponente mjere ishoda odgovarala je stopi SRI odgovora (tablica 4).

Tablica 4. Stopa odgovora u 52. tjednu u pedijatrijskih bolesnika

	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Odgovor¹		
Indeks odgovora SLE-a (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Komponente indeksa odgovora SLE-a		
Postotak bolesnika sa smanjenjem SELENA-SLEDAI rezultata za ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema BILAG indeksu (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Postotak bolesnika bez pogoršanja prema PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analize nisu uključivale ispitanike za koje je nedostajala početna ocjena bilo koje komponente (1 u skupini koja je primala placebo).

Među bolesnicima koji su imali tešku egzacerbaciju bolesti medijan broja dana u ispitivanju do prve teške egzacerbacije iznosio je 150 dana u skupini liječenoj lijekom Benlysta te 113 dana u onoj koja je primala placebo. Tijekom 52 tjedna praćenja teške egzacerbacije opažene su u 17% bolesnika liječenih lijekom Benlysta u usporedbi s 35% onih koji su primali placebo (opažena razlika između liječenja = 18%; omjer hazarda = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). Ti su rezultati odgovarali nalazima iz kliničkih ispitivanja intravenske primjene u odraslih.

Prema kriterijima za ocjenu odgovora kod juvenilnog SLE-a Organizacije za međunarodna ispitivanja kod pedijatrijskih reumatoloških bolesti i Američkog reumatološkog društva (engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*, PRINTO/ACR), udio pedijatrijskih bolesnika koji su ostvarili poboljšanje bio je veći među onima koji su primali lijek Benlysta nego među onima koji su primali placebo (tablica 5).

Tablica 5. Stopa odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima u 52. tjednu

	Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 50% u bilo koje 2 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%		Udio bolesnika koji su ostvarili poboljšanje za najmanje 30% u 3 od 5 komponenti ¹ , pri čemu je u najviše jednoj od preostalih komponenti zabilježeno pogoršanje za više od 30%	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odgovor, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Opažena razlika u odnosu na placebo		25,38		25,33
Omjer izgleda (95% CI) u odnosu na placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pet komponenti odgovora prema PRINTO/ACR kriterijima činile su postotne promjene sljedećih rezultata u 52. tjednu: opće ocjene roditelja, opće ocjene liječnika (PGA), SELENA-SLEDAI rezultata, vrijednosti proteina u 24-satnoj mokraći te rezultata za tjelesnu funkciju na osnovnoj općoj ljestvici za ocjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*, PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Niže navedeni farmakokinetički pokazatelji za intravensku formulaciju temelje se na procjenama populacijskih pokazatelja za 563 bolesnika sa SLE-om koja su primala 10 mg/kg tjelesne težine lijeka Benlysta u dva ispitivanja faze III.

Apsorpcija

Benlysta se primjenjuje putem intravenske infuzije. Maksimalne serumske koncentracije belimumaba su općenito bile zamijećene na kraju ili ubrzo nakon infuzije. Maksimalna serumska koncentracija je iznosila 313 µg/ml (raspon: 173 – 573 µg/ml) temeljeno na simulaciji vremenskog profila koncentracije koristeći tipične parametarske vrijednosti populacijskog farmakokinetičkog modela.

Distribucija

Belimumab se raspodjeljuje u tkiva, uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od približno 5 litara.

Biotransformacija

Belimumab je protein za koji je očekivani metabolički put razgradnja na male peptide i pojedine aminokiseline putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima. Klasična ispitivanja biotransformacije nisu provedena.

Eliminacija

Serumske koncentracije belimumaba smanjile su se bieksponencijalno, s poluvijekom distribucije od 1,75 dana i terminalnim poluvijekom od 19,4 dana. Sistemske klirens iznosio je 215 ml/dan (raspon: 69 – 622 ml/dan).

Ispitivanje kod lupusnog nefritisa

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 224 odrasla bolesnika s lupusnim nefritisom liječena lijekom Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine (0., 14. i 28. dana, a zatim svakih 28 dana tijekom razdoblja do 104 tjedna). Zbog aktivnosti bubrežne bolesti u bolesnika s lupusnim nefritisom klirens belimumaba na početku je bio viši od onog opaženog u ispitivanjima kod SLE-a; međutim, nakon 24 tjedna liječenja i tijekom preostalog trajanja ispitivanja klirens belimumaba i izloženost bili su slični onima opaženima u odraslih bolesnika sa SLE-om koji su primali lijek Benlysta u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetički parametri temelje se na procjenama pojedinačnih parametara iz populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila 53 bolesnika sa SLE-om iz pedijatrijskog ispitivanja. Nakon intravenske primjene doze od 10 mg/kg tjelesne težine 0., 14. i 28. dana te u 4-tjednim intervalima nakon toga, izloženost belimumabu bila je slična u pedijatrijskih i odraslih ispitanika sa SLE-om. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , C_{min} i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 305 µg/ml, 42 µg/ml odnosno 2569 dana•µg/ml u dobnoj skupini od 5 do 11 godina te 317 µg/ml, 52 µg/ml odnosno 3126 dana•µg/ml u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (n = 43).

Starije osobe: Benlysta je ispitivana na ograničenom broju starijih bolesnika. U ukupnoj populaciji ispitanika s SLE-om u ispitivanju intravenske primjene lijeka, dob nije utjecala na izloženost belimumabu u farmakokinetičkoj analizi populacije. Međutim, s obzirom na mali broj ispitanika u dobi od ≥ 65 godina, učinak dobi ne može se definitivno isključiti.

Oštećenje funkcije bubrega: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku belimumaba. Tijekom kliničkog razvoja, Benlysta je bila ispitivana u bolesnika sa SLE-om i oštećenjem funkcije bubrega (261 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega, klirens kreatinina ≥ 30 i < 60 ml/min; 14 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega, klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min). Smanjenje sistemskog klirensa procijenjeno putem populacijskog farmakokinetičkog modeliranja za bolesnike sa središnjim vrijednostima kategorija oštećenja bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s medijanom klirensa kreatinina u farmakokinetičkoj populaciji (79,9 ml/min) bilo je 1,4% za blago (75 ml/min), 11,7% za umjereno (45 ml/min) i 24,0% za teško (22,5 ml/min) oštećenje funkcije bubrega. Iako je proteinurija (≥ 2 g/dan) povisila klirens belimumaba, a smanjenja klirensa kreatinina su smanjila klirens belimumaba, ovi učinci su bili unutar očekivanog raspona varijabilnosti. Prema tome, ne preporučuje se prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre: Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu ocjenjivanja učinaka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku belimumaba. IgG1 molekule, kao što je belimumab, se kataboliziraju putem široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima, koji nisu ograničeni samo na jetreno tkivo, te je malo vjerojatno da će promjene u funkciji jetre imati ikakvog učinka na eliminaciju belimumaba.

Tjelesna težina / Indeks tjelesne mase (ITM)

Doziranje belimumaba prilagođeno težini dovodi do smanjenja izloženosti za pothranjene osobe (ITM $< 18,5$) i do povećanja izloženosti za pretila osobe (ITM ≥ 30). Promjene u izloženosti ovisne o ITM-u nisu dovele do odgovarajućih promjena u djelotvornosti. Povećana izloženost u pretilih osoba koje su primale 10 mg/kg tjelesne težine belimumaba nije dovela do ukupnog porasta stope nuspojava ili ozbiljnih nuspojava, u usporedbi s pretilim osobama koje su primale placebo. No, u pretilih bolesnika uočene su veće stope mučnine, povraćanja i proljeva. Nijedna od ovih probavnih smetnji u pretilih bolesnika nije bila ozbiljna. Ne preporučuje se prilagodba doze za pothranjene ili pretila bolesnike.

Prelazak s intravenske na supkutanu primjenu

SLE

U bolesnika sa SLE-om koji su prešli s liječenja dozom od 10 mg/kg tjelesne težine intravenski svaka 4 tjedna na liječenje supkutanom dozom od 200 mg uz prijelazni interval od 1 do 4 tjedna, serumske koncentracije belimumaba prije primjene prve supkutane doze bile su približno jednake najnižoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže koju su ti bolesnici naposljetku postigli uz supkutanu primjenu (vidjeti dio 4.2). Prema simulacijama na temelju populacijskih farmakokinetičkih parametara, prosječne koncentracije belimumaba u stanju dinamičke ravnoteže uz supkutanu primjenu u dozi od 200 mg jedanput tjedno (u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine ≥ 50 kg), svakih 10 dana (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 30 do < 50 kg) ili svaka 2 tjedna (u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 15 do < 30 kg) bile su slične onima uz intravensku primjenu u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Lupusni nefritis

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih simulacija procjenjuje se da će bolesnici s lupusnim nefritisom koji su 1 - 2 tjedna nakon primjene prve 2 intravenske doze prešli s liječenja intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine na liječenje supkutanom dozom od 200 mg jedanput tjedno imati slične prosječne serumske koncentracije belimumaba kao i oni liječeni intravenskom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti.

Intravenska i supkutana primjena u majmuna rezultirala je očekivanim smanjenjem broja B limfocita u perifernim i limfatičkim tkivima bez povezanih toksikoloških pojava.

Provedena su ispitivanja reprodukcije u skotnih ženki makaki majmuna koje su primale belimumab 150 mg/kg tjelesne težine putem intravenske infuzije (otprilike 9 puta više od predviđene maksimalne kliničke izloženosti za ljude) svaka 2 tjedna tijekom najviše 21 tjedna te liječenje belimumabom nije bilo povezano s posrednim ili neposrednim štetnim učincima vezanima uz reproduktivnu toksičnost, razvojnu toksičnost ili teratogenost.

Nalazi povezani s liječenjem bili su ograničeni na očekivano reverzibilno smanjenje broja B limfocita u ženskog roditelja i u potomka te reverzibilno smanjenje IgM-a u mladunčadi majmuna. Broj B limfocita obnovio se nakon prestanka liječenja belimumabom nakon otprilike jedne godine poslije okota u odraslih majmuna te do 3. mjeseca života u mladunčadi majmuna; razine IgM-a u mladunčadi pri izloženosti belimumabu *in utero* oporavile su se do 6. mjeseca života.

Učinci na mušku i žensku plodnost u majmuna bili su procijenjeni u 6-mjesečnim toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza belimumaba, s dozama do, i uključujući, 50 mg/kg tjelesne težine. Nisu uočene promjene vezane uz liječenje na muškim i ženskim reproduktivnim organima spolno zrelih životinja. Neformalno ispitivanje menstrualnog ciklusa u ženki pokazalo je da nema promjena vezanih uz primjenu belimumaba.

Budući da je belimumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti niti plodnosti (muške ili ženske).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (E 330)

natrijev citrat (E 331)
saharoza
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Benlysta nije kompatibilna s 5% glukozom.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

5 godina.

Rekonstituirana otopina

Nakon rekonstitucije s vodom za injekciju, rekonstituirana otopina, ako se ne koristi odmah, mora se zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti te čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina za infuziju

Otopina lijeka Benlysta razrijeđena u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijevog klorida, 0,45%-tnoj (4,5 mg/ml) otopini natrijevog klorida ili otopini Ringerovog laktata za infuziju može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Ukupno vrijeme proteklo od rekonstitucije lijeka do završetka infuzije ne smije biti dulje od 8 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Staklene (tip 1) bočice (5 ml), zatvorene silikoniziranim klorobutilnim gumenim čepom i zaštitnim aluminijskim prstenom sadrže 120 mg praška.

Veličina pakiranja: 1 bočica

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Staklene (tip 1) bočice (20 ml), zatvorene silikoniziranim klorobutilnim gumenim čepom i zaštitnim aluminijskim prstenom sadrže 400 mg praška.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema 120 mg otopine za infuziju

Rekonstitucija

Rekonstitucija i razrjeđivanje moraju biti provedeni u aseptičkim uvjetima.

Ostavite bočicu 10 – 15 minuta da se zagrije na sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C).

Preporučuje se upotreba igle veličine 21 – 25 G za bušenje čepa na bočici kod rekonstitucije i razrjeđivanja.

Bočica od 120 mg belimumaba za jednokratnu uporabu rekonstituira se s 1,5 ml vode za injekciju kako bi se postigla konačna koncentracija od 80 mg/ml belimumaba.

Mlaz vode za injekcije treba biti usmjeren prema stijenci bočice kako bi se pjenjenje smanjilo na najmanju moguću mjeru. Nježno vrtite bočicu tijekom 60 sekundi. Ostavite bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) tijekom rekonstitucije, nježno vrteći bočicu tijekom 60 sekundi, svakih 5 minuta, dok se prašak ne otopi. Ne tresite bočicu. Rekonstitucija je najčešće završena unutar 10 do 15 minuta nakon dodavanja vode, no može potrajati i do 30 minuta.

Zaštitite rekonstituiranu otopinu od sunčeve svjetlosti.

Ako koristite mehanički uređaj za rekonstituciju lijeka Benlysta, brzina ne smije biti viša od 500 okretaja/min, a bočica se ne smije vrtjeti duže od 30 minuta.

Nakon što je rekonstitucija završena, otopina bi trebala biti opalescentna i bezbojna do blijedožuta i bez čestica. Međutim, vjerojatno će se stvoriti mali mjehurići zraka i to je prihvatljivo.

Nakon rekonstitucije, volumen od 1,5 ml (koji odgovara 120 mg belimumaba) može se izvući iz svake bočice.

Razrjeđivanje

Rekonstituirani lijek se razrjeđuje do 250 ml s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida, 0,45%-tnom (4,5 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata za infuziju. Za bolesnike tjelesne težine 40 kg ili manje može se razmotriti uporaba infuzijskih vrećica koje sadrže 100 ml navedenih sredstava za razrjeđivanje, pod uvjetom da konačna koncentracija belimumaba u infuzijskoj vrećici ne bude veća od 4 mg/ml.

5%-tne intravenske otopine glukoze nisu kompatibilne s lijekom Benlysta te se ne smiju koristiti.

Iz infuzijske vrećice ili boce od 250 ml (ili 100 ml) 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida, 0,45%-tne (4,5 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili otopine Ringerovog laktata za infuziju, izvucite i odbacite volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Benlysta potrebne za bolesnikovu dozu. Nakon toga dodajte potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka Benlysta u infuzijsku vrećicu ili bocu. Nježno okrenite vrećicu ili bocu kako biste promiješali otopinu. Sva neiskorištena otopina u bočicama mora se baciti.

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu lijeka Benlysta radi čestica ili promjene boje. Bacite otopinu ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje.

Ukupno vrijeme proteklo od rekonstitucije lijeka Benlysta do završetka infuzije ne smije biti dulje od 8 sati.

Priprema 400 mg otopine za infuziju

Rekonstitucija

Rekonstitucija i razrjeđivanje moraju biti provedeni u aseptičkim uvjetima.

Ostavite bočicu 10 – 15 minuta da se zagrije na sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C).

Preporučuje se upotreba igle veličine 21 – 25 G za bušenje čepa na bočici kod rekonstitucije i razrjeđivanja.

Bočica od 400 mg belimumaba za jednokratnu uporabu rekonstituira se s 4,8 ml vode za injekciju kako bi se postigla konačna koncentracija od 80 mg/ml belimumaba.

Mlaz vode za injekcije treba biti usmjeren prema stijenci bočice kako bi se pjenjenje smanjilo na najmanju moguću mjeru. Nježno vrtite bočicu tijekom 60 sekundi. Ostavite bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) tijekom rekonstitucije, nježno vrteći bočicu tijekom 60 sekundi, svakih 5 minuta, dok se prašak ne otopi. Ne tresite bočicu. Rekonstitucija je najčešće završena unutar 10 do 15 minuta nakon dodavanja vode, no može potrajati i do 30 minuta.

Zaštitite rekonstituiranu otopinu od sunčeve svjetlosti.

Ako koristite mehanički uređaj za rekonstituciju lijeka Benlysta, brzina ne smije biti viša od 500 okretaja/min, a bočica se ne smije vrtjeti duže od 30 minuta.

Nakon što je rekonstitucija završena, otopina bi trebala biti opalescentna i bezbojna do blijedožuta i bez čestica. Međutim, vjerojatno će se stvoriti mali mjehurići zraka i to je prihvatljivo.

Nakon rekonstitucije, volumen od 5 ml (koji odgovara 400 mg belimumaba) može se izvući iz svake bočice.

Razrjeđivanje

Rekonstituirani lijek se razrjeđuje do 250 ml s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida, 0,45%-tnom (4,5 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata za infuziju.

5%-tne intravenske otopine glukoze nisu kompatibilne s lijekom Benlysta te se ne smiju koristiti.

Iz infuzijske vrećice ili boce od 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida, 0,45%-tne (4,5 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili otopine Ringerovog laktata za infuziju, izvucite i odbacite volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Benlysta potrebne za bolesnikovu dozu. Nakon toga dodajte potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka Benlysta u infuzijsku vrećicu ili bocu. Nježno okrenite vrećicu ili bocu kako biste promiješali otopinu. Sva neiskorištena otopina u bočicama mora se baciti.

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu lijeka Benlysta radi čestica ili promjene boje. Bacite otopinu ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje.

Ukupno vrijeme proteklo od rekonstitucije lijeka Benlysta do završetka infuzije ne smije biti dulje od 8 sati.

Način primjene

Benlysta se primjenjuje infuzijom u trajanju od 1 sat.

Benlysta se ne smije primjenjivati istovremeno istom intravenskom linijom s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja o fizičkoj ili biokemijskoj kompatibilnosti u svrhu procjene istovremene primjene lijeka Benlysta s drugim lijekovima.

Nisu uočene inkompatibilnosti između lijeka Benlysta i polivinilkloridnih ili poliolefinskih vrećica.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/001 1 bočica – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 bočica – 400 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

ILI

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

ILI

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će dostaviti izvještaj o podacima dugoročnog kontroliranog registra praćenja sigurnosti gdje su svi bolesnici praćeni najmanje 5 godina, prema protokolu dogovorenom s CHMP-om. Registar sigurnosti će procjenjivati incidenciju smrti svih uzroka i nuspojave od posebnog interesa u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom. Te nuspojave od posebnog interesa uključuju teške infekcije (oportunističke infekcije i PML), odabrane ozbiljne psihijatrijske događaje i maligne bolesti (uključujući karcinom kože koji nije melanom).	28. veljače 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – NAPUNJENA(E) BRIZGALICA(E)****1. NAZIV LIJEKA**

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
belimumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, vodu za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 napunjena brizgalica.

4 napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

ZA OTVARANJE PRITISNITE OVDJE

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/003 1 napunjena brizgalica

EU/1/11/700/004 4 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

benlysta brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – Višestruko pakiranje s 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 napunjene brizgalice) – s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

belimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, vodu za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Višestruko pakiranje: 12 napunjenih brizgalica (3 kutije s 4 napunjene brizgalice).

Ne smiju se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/005

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

benlysta brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA – Višestruko pakiranje s 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 napunjene brizgalice) – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
belimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, vodu za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

4 napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja.
Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

benlysta brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Benlysta 200 mg injekcija

belimumab

s.c.

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – NAPUNJENA(E) ŠTRCALJKA(E)****1. NAZIV LIJEKA**

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
belimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, vodu za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka.

4 napunjene štrcaljke.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

ZA OTVARANJE PRITISNITE OVDJE

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/006 1 napunjena štrcaljka

EU/1/11/700/007 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

benlysta štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

belimumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 120 mg belimumaba (80 mg/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

citratna kiselina hidrat (E330), natrijev citrat (E331), saharoza, polisorbat 80 (E 433)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

belimumab

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

120 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
belimumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 400 mg belimumaba (80 mg/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

citratna kiselina hidrat (E330), natrijev citrat (E331), saharoza, polisorbat 80 (E 433)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/700/002

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

belimumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

400 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

belimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benlysta i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Benlysta
 3. Kako primjenjivati lijek Benlysta
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati lijek Benlysta
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za uporabu napunjene brizgalice korak po korak.

1. Što je Benlysta i za što se koristi

Benlysta za potkožnu injekciju je lijek koji se primjenjuje za liječenje lupusa (sistemski eritematozni lupus, SLE) u odraslih (18 godina ili stariji) i djece (od 5 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg), čija bolest je i dalje visoko aktivna unatoč standardnom liječenju. Benlysta se također primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje odraslih osoba (18 godina ili stariji) s aktivnim lupusnim nefritisom (upalom bubrega povezanom s lupusom).

Lupus je bolest u kojoj vlastiti imunološki sistem (sistem koji se brine za obranu od infekcija) napada stanice i tkiva vlastitog tijela, uzrokujući upalu i oštećenje organa. Može zahvatiti bilo koji organ u tijelu, a smatra se da je posredovan tipom bijelih krvnih stanica koje se zovu *B limfociti*.

Benlysta sadrži **belimumab** (*monoklonsko protutijelo*). Smanjuje broj B limfocita u krvi blokirajući djelovanje BLYS-a, proteina koji omogućuje B limfocitima da žive duže. Osobe s lupusom imaju povišene razine BLYS proteina.

Lijek Benlysta ćete primiti uz Vašu uobičajenu terapiju za lupus.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Benlysta

Nemojte primijeniti lijek Benlysta

- ako ste **alergični** na belimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
➔ **Provjerite kod svog liječnika** odnosi li se ovo na Vas

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Benlysta:

- ako imate trenutnu ili dugotrajnu **infekciju** ili ako često imate infekcije. Vaš liječnik će odlučiti smijete li primati lijek Benlysta
- ako se planirate **cijepiti** ili ste cijepljeni u zadnjih 30 dana. Neka cjepiva se ne bi smjela primjenjivati neposredno prije ili za vrijeme liječenja lijekom Benlysta
- ako Vam lupus **zahvaća živčani sustav**
- ako ste **HIV pozitivni** ili imate **nisku razinu imunoglobulina**
- ako imate ili ste preboljeli **hepatitis B ili C**
- ako Vam je **transplantiran organ, koštana srž ili matične stanice**
- ako ste imali **karcinom**
- ako ste ikada imali **težak kožni osip, ili ljuštenje kože, mjehuriće po koži i/ili afte u ustima** nakon primjene lijeka Benlysta

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako se išta od ovoga odnosi na Vas.

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva, uključujući izvršena samoubojstva. Recite svom liječniku ako ste imali neko od navedenih stanja. Ako u bilo kojem trenutku primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Ako ste depresivni ili razmišljate o tome da si naudite ili počinite samoubojstvo, moglo bi Vam pomoći da o tome razgovarate s članom obitelji ili bliskim prijateljem te da ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem raspoloženju ili ponašanju.

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

➔ **Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji simptom opisan u dijelu 4.**

Pripazite na važne simptome

Osobe koje uzimaju lijekove koji djeluju na imunološki sustav mogu imati povećan rizik od infekcija, uključujući rijetku, ali ozbiljnu infekciju koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

➔ **Pročitajte informacije u odlomku „Povećan rizik od infekcije mozga“ u dijelu 4. ove upute.**

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, Vi i Vaš liječnik trebate zabilježiti broj serije lijeka Benlysta. Preporučuje se da taj podatak zabilježite za slučaj da ga netko zatraži od Vas u budućnosti.

Djeca i adolescenti

Napunjena brizgalica s lijekom Benlysta za potkožnu injekciju nije namijenjena za primjenu u djece mlađe od 5 godina ili tjelesne težine manje od 15 kg za liječenje SLE-a.

Napunjena brizgalica s lijekom Benlysta za potkožnu injekciju nije namijenjena za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina za liječenje lupusnog nefritisa.

Drugi lijekovi i Benlysta

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ako se liječite lijekovima koji utječu na imunološki sustav, uključujući bilo koji lijek koji utječe na B stanice (koji se koristi za liječenje raka ili upalnih bolesti)

Primjena takvih lijekova u kombinaciji s lijekom Benlysta može učiniti Vaš imunološki sustav manje učinkovitim. To može povećati rizik od ozbiljne infekcije.

Trudnoća i dojenje

Kontracepcija za žene koje mogu zatrudnjeti

- **Koristite učinkovitu metodu kontracepcije** dok se liječite lijekom Benlysta i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Benlysta se obično ne preporučuje u trudnoći.

- **Obavijestite svog liječnika ako ste trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će odlučiti možete li primijeniti lijek Benlysta.
- **Ako zatrudnite** za vrijeme liječenja lijekom Benlysta, obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Benlysta se vjerojatno izlučuje u majčino mlijeko. Liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta tijekom dojenja, ili trebate prekinuti dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Benlysta može izazvati nuspojave koje mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Benlysta sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakve poznate alergije.

Benlysta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Benlysta

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek Benlysta mora se injicirati pod kožu prema rasporedu koji Vam je propisao liječnik.

Koliko lijeka primijeniti

Sistemska eritematozni lupus

Odrasli

Preporučena doza je 200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) jedanput tjedno.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 ili više godina

Preporučena doza za djecu i adolescente u dobi od 5 ili više godina određuje se na temelju tjelesne težine kako je prikazano u nastavku:

Tjelesna težina	Preporučena doza
50 kg ili više	200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) jedanput tjedno
30 kg do manje od 50 kg	200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) svakih 10 dana
15 kg do manje od 30 kg	200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) svaka 2 tjedna

Lupusni nefritis

Samo odrasli

Preporučena doza ne mora uvijek biti ista. Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu za Vas, koja može iznositi ili:

- 200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) jedanput tjedno
ili
- 400 mg (sav sadržaj dviju brizgalica u jednom danu) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, nakon čega preporučena doza iznosi 200 mg (sav sadržaj jedne brizgalice) jedanput tjedno

Ako želite promijeniti dan primjene

Primijenite dozu na željeni dan (čak i ako je od posljednje doze prošlo manje vremena od uobičajenog). Nastavite primjenjivati lijek prema novom rasporedu, počevši od tog dana.

Injiciranje lijeka Benlysta

Liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vama ili Vašem njegovatelju kako injicirati lijek Benlysta. Prva injekcija lijeka Benlysta napunjenom brizgalicom primijenit će se pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre. Nakon što prođete obuku o tome kako koristiti brizgalicu, liječnik ili medicinska sestra možda će odlučiti da si injekcije možete davati sami ili da Vam ih može davati Vaš njegovatelj. Liječnik ili medicinska sestra također će Vam reći na koje znakove i simptome morate pripaziti tijekom liječenja lijekom Benlysta, jer se mogu javiti ozbiljne alergijske reakcije (pogledajte odlomak „Alergijske reakcije“ u dijelu 4.).

Djeci mlađoj od 10 godina lijek Benlysta u napunjenoj brizgalici moraju injicirati liječnik, medicinska sestra ili obučeni njegovatelj.

Lijek Benlysta injicira se pod kožu na području trbuha (abdomena) ili natkoljenice (bedra).

Benlysta za supkutanu primjenu ne smije se injicirati u venu (*intravenski*).

Upute za uporabu napunjene brizgalice navedene su na kraju ove upute.

Ako primijenite više lijeka Benlysta nego što ste trebali

Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri, koji će Vas nadzirati kako bi uočili bilo kakve znakove ili simptome nuspojava i po potrebi ih liječili. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka ili ovu uputu.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Benlysta

Injicirajte propuštenu dozu čim se sjetite. Zatim nastavite s primjenom prema dotadašnjem rasporedu primjene jedanput tjedno ili započnite novi raspored primjene, počevši od dana injiciranja propuštene doze.

Ako primijetite da ste propustili dozu tek kad je već vrijeme za sljedeću, jednostavno injicirajte sljedeću dozu kako ste i planirali.

Prestanak liječenja lijekom Benlysta

Liječnik će odlučiti trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma teške kožne reakcije:

- crvenkaste mrlje po trupu, kružnog oblika ili poput mete, često s mjehurićem u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Tim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Učestalost tih prijavljenih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Alergijske reakcije – odmah potražite liječničku pomoć

Benlysta može uzrokovati reakciju na injekciju ili alergijsku reakciju (*reakciju preosjetljivosti*).

Radi se o čestim nuspojavama (koje se mogu javiti u do 1 na 10 osoba). Takve reakcije ponekad mogu biti teške (manje često; javljaju se u do 1 na 100 osoba), a mogu biti i opasne po život. Veća je vjerojatnost da će se takve teške reakcije javiti prvi ili drugi dan liječenja lijekom Benlysta, ali mogu biti i odgođene i javiti se nekoliko dana kasnije.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako se javi bilo koji od sljedećih simptoma alergijske reakcije ili reakcije na injekciju:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika
- piskanje pri disanju, otežano disanje ili nedostatak zraka
- osip
- izdignuti osip praćen svrbežom ili koprivnjača

Rijetko se kod primjene lijeka Benlysta mogu javiti i manje teške, odgođene reakcije, koje obično nastupaju 5 - 10 dana nakon injekcije, a uključuju simptome poput osipa, mučnine, umora, bolova u mišićima, glavobolje ili oticanja lica.

Ako primijetite navedene simptome, a osobito ako se istodobno pojave dva simptoma ili više njih:

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Infekcije

Benlysta može povećati vjerojatnost razvoja infekcija, uključujući infekciju mokraćnih i dišnih putova. One su vrlo česte i mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba. Neke infekcije mogu biti teške i mogu manje često uzrokovati smrt.

Ako dobijete neke od sljedećih simptoma infekcije:

- vrućica i/ili zimica
- kašalj, problemi s disanjem
- proljev, povraćanje
- osjećaj pečenja dok mokrite; često mokrenje
- topla, crvena ili bolna koža ili čirevi na tijelu.

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva. Depresija se može javiti u do 1 na 10 osoba, dok se samoubilačke misli i pokušaji samoubojstva mogu javiti u do 1 na 100 osoba. Ako se osjećate depresivno, razmišljate o tome da si naudite ili imate druge uznemirujuće misli, odnosno ako ste depresivni i primijetite da se osjećate gore ili da imate nove simptome:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Povećan rizik od infekcije mozga

Lijekovi koji oslabljuju imunološki sustav, kao što je Benlysta, mogu povećati rizik od razvoja rijetke,

ali ozbiljne i po život opasne infekcije mozga, koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

Simptomi PML-a uključuju:

- gubitak pamćenja
 - poteškoće s razmišljanjem
 - poteškoće s govorom ili hodanjem
 - gubitak vida
- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako imate bilo koji od tih simptoma ili slične tegobe koje traju nekoliko dana.

Ako ste te simptome već imali i prije početka liječenja lijekom Benlysta:

- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve promjene tih simptoma.

Ostale moguće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba**:

- bakterijske infekcije (*pogledajte odlomak „Infekcije“ u prethodnom tekstu*)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**:

- povišena tjelesna temperatura ili vrućica
- reakcije na mjestu injiciranja, primjerice: osip, crvenilo, svrbež ili oticanje kože na mjestu injiciranja lijeka Benlysta
- izdignuti osip praćen svrbežom (koprivnjača), kožni osip
- sniženi broj bijelih krvnih stanica (vidi se u nalazima krvnih pretraga)
- infekcije nosa, grla ili želuca
- bolovi u šakama i stopalima
- migrena
- mučnina, proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Benlysta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica s lijekom Benlysta može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom najviše 12 sati – pod uvjetom da je zaštićena od svjetlosti. Nakon što brizgalicu izvadite iz hladnjaka, **morate je upotrijebiti unutar 12 sati ili baciti.**

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benlysta sadrži

Djelatna tvar je belimumab.

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba.

Drugi sastojci su argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekciju. Pogledajte dio 2. za više informacija o sadržaju polisorbata 80 i natrija.

Kako Benlysta izgleda i sadržaj pakiranja

Benlysta dolazi u obliku 1 ml bezbojne do blijedožute otopine u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu.

Dostupna je u pakiranjima od 1 ili 4 napunjene brizgalice te višestrukim pakiranjima koja sadrže 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 napunjene brizgalice).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu napunjene brizgalice korak po korak

Jedanput tjedno: za odrasle i djecu u dobi od 5 do manje od 18 godina tjelesne težine od 50 kg ili više.

Jedanput svakih 10 dana: za djecu u dobi od 5 do manje od 18 godina tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg.

Jedanput svaka dva tjedna: za djecu u dobi od 5 do manje od 18 godina tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg.

Prvo pročitajte ove dijelove

Slijedite ove upute za pravilnu uporabu napunjene brizgalice. Nepridržavanje ovih uputa može utjecati na ispravno funkcioniranje napunjene brizgalice. Osim toga, morat ćete proći i obuku o tome kako koristiti napunjenu brizgalicu.

Benlysta je namijenjena **isključivo za primjenu pod kožu** (*supkutanu primjenu*).

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, Vi i Vaš liječnik trebate zabilježiti broj serije lijeka Benlysta. Preporučuje se da taj podatak zabilježite za slučaj da ga netko zatraži od Vas u budućnosti.

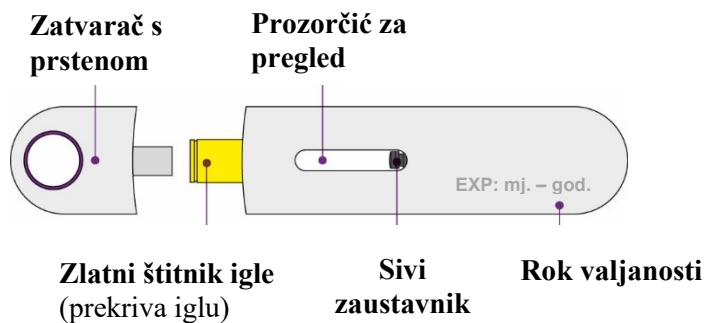
Čuvanje

- Čuvati u hladnjaku do 30 minuta prije primjene.
- Čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati podalje od izvora topline i sunčeve svjetlosti.
- **Ne** zamrzavati. Ako je brizgalica bila zamrznuta, **nemojte** je upotrijebiti čak ni ako je odmrznuta.
- **Ne** upotrijebiti ako je brizgalica bila na sobnoj temperaturi dulje od 12 sati i **ne** vraćati brizgalicu u hladnjak.

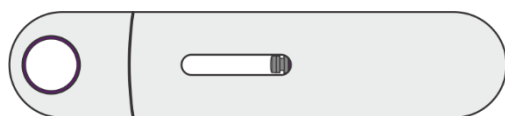
Upozorenja

- Napunjena brizgalica smije se upotrijebiti jednom i zatim je treba baciti.
- **Nemojte** dijeliti svoju Benlysta napunjenu brizgalicu s drugom osobom.
- **Nemojte** je tresti.
- **Nemojte** je upotrijebiti ako je pala na tvrdi površinu.
- **Nemojte** ukloniti zatvarač s prstenom do neposredno prije injekcije.

Dijelovi Benlysta napunjene brizgalice



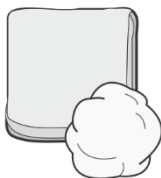
Pribor koji Vam je potreban za injekciju



Benlysta napunjena brizgalica



Tupfer natopljen alkoholom
(nije uključeno u pakiranje)



Gaza ili pamučna vata
(nije uključeno u pakiranje)

1. Prikupite i pregledajte pribor

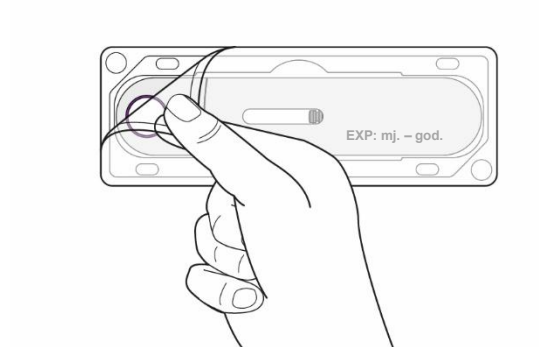
Prikupite pribor

- Izvadite jedan zatvoreni podložak s napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.
- Vratite sve preostale napunjene brizgalice u hladnjak.
- Pronađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu i na nju položite sljedeći pribor, tako da Vam bude nadohvat ruke:
 - Benlysta napunjenu brizgalicu
 - tupfer natopljen alkoholom (nije uključen u pakiranje)
 - gazu ili pamučnu vatu (nije uključeno u pakiranje)
 - spremnik koji se može čvrsto zatvoriti, za odlaganje brizgalice (nije uključen u pakiranje).
- **Nemojte** injicirati lijek ako nemate sav navedeni pribor.

Izvadite napunjenu brizgalicu

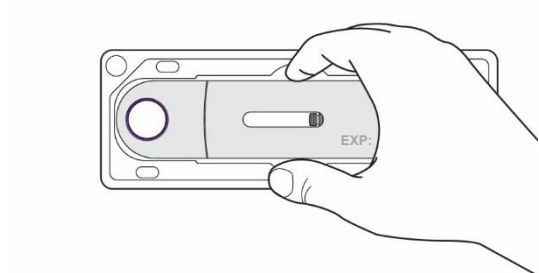
- Skinite pokrovni film povlačeći ga od kuta podloška. (Slika 1)

Slika 1



- Držeći napunjenu brizgalicu za središnji dio (blizu prozorčića za pregled) pažljivo je izvadite iz podloška. (Slika 2)

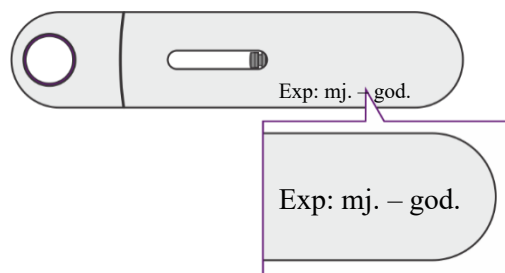
Slika 2



Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti na napunjenoj brizgalici. (Slika 3)

Slika 3



- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.

2. Pripremite i pregledajte napunjenu brizgalicu

Pričekajte da se ugrije na sobnu temperaturu

- Ostavite brizgalicu na sobnoj temperaturi 30 minuta. (Slika 4) Injiciranje hladnog lijeka Benlysta može produljiti trajanje injekcije i biti neugodno.

Slika 4

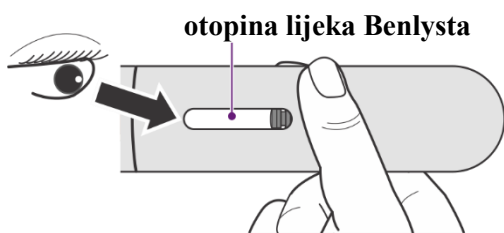


- **Nemojte** zagrijavati brizgalicu ni na koji drugi način. Primjerice, nemojte je zagrijavati u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** skidati zatvarač s prstenom u ovom koraku.

Pregledajte otopinu lijeka Benlysta

- Pogledajte kroz prozorčić za provjeru kako biste provjerili je li otopina lijeka Benlysta bezbojna do blijedožuta. (Slika 5)
 - Normalno je da u otopini bude jedan ili više zračnih mjehurića.

Slika 5



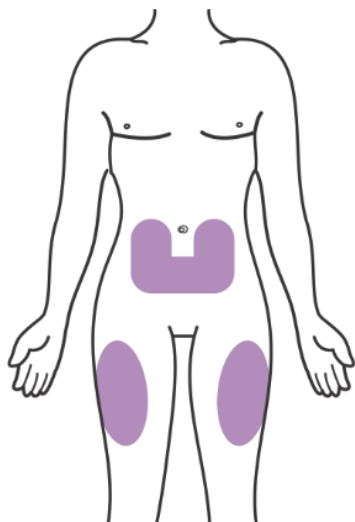
- **Nemojte** primijeniti otopinu ako izgleda mutno, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

3. Odaberite i očistite mjesto za injiciranje

Odaberite mjesto za injiciranje

- Odaberite mjesto za injiciranje (trbuh ili bedro), kako je prikazano na Slici 6.

Slika 6

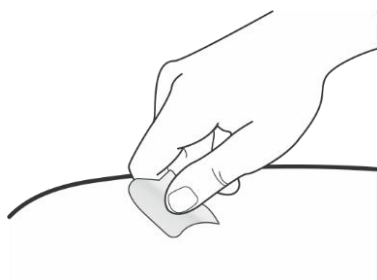


- Ako su Vam potrebne 2 injekcije da biste primijenili cijelu dozu, ostavite najmanje 5 cm razmaka između tih dviju injekcija ako ih injicirate u isto područje.
- **Nemojte** injicirati svaki put u isto mjesto. Tako ćete izbjeći otvrdnuće kože.
- **Nemojte** injicirati u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda.
- **Nemojte** injicirati unutar 5 cm od pupka.

Očistite mjesto za injiciranje

- Operite ruke.
- Da biste očistili mjesto za injiciranje, obrišite ga tupferom natopljenim alkoholom (*Slika 7*). Pričekajte da se koža osuši na zraku.

Slika 7



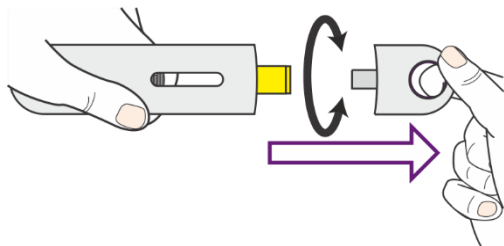
Nemojte ponovno dodirivati to područje do injiciranja.

4. Pripremite se za injekciju

Skinite zatvarač s prstenom

- **Nemojte** skinuti zatvarač s prstenom do neposredno prije injekcije.
- Da biste skinuli zatvarač s prstenom, povucite ga ili zakrenite. Zatvarač možete skinuti zakretanjem u smjeru kazaljke na satu ili u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. (*Slika 8*)

Slika 8

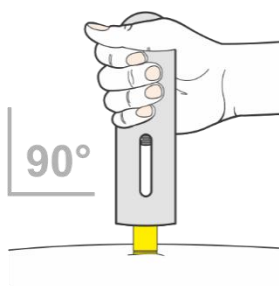


- **Nemojte** vraćati zatvarač s prstenom na brizgalicu.

Namjestite brizgalicu

- Uхватite brizgalicu tako da Vam udobno leži u ruci i da možete vidjeti prozorčić za provjeru. To je važno da biste potvrdili primjenu cijele doze. (*Slika 9*)

Slika 9



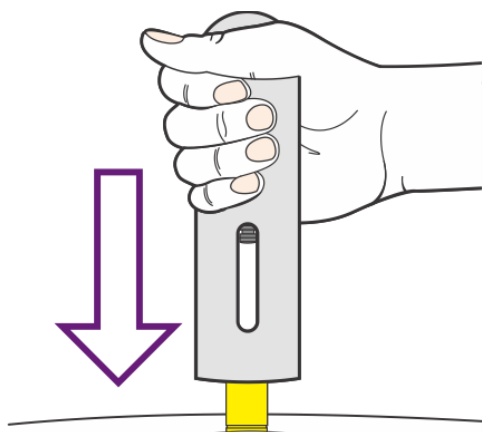
- Ako je potrebno, učvrstite mjesto za injiciranje povlačenjem ili rastezanjem kože.
- Namjestite brizgalicu ravno iznad mjesta za injiciranje (pod kutom od 90°). Uvjerite se da je zlatni štitnik igle položen ravno na kožu.

5. Injicirajte lijek Benlysta i pregledajte mjesto injiciranja

Započnite injekciju

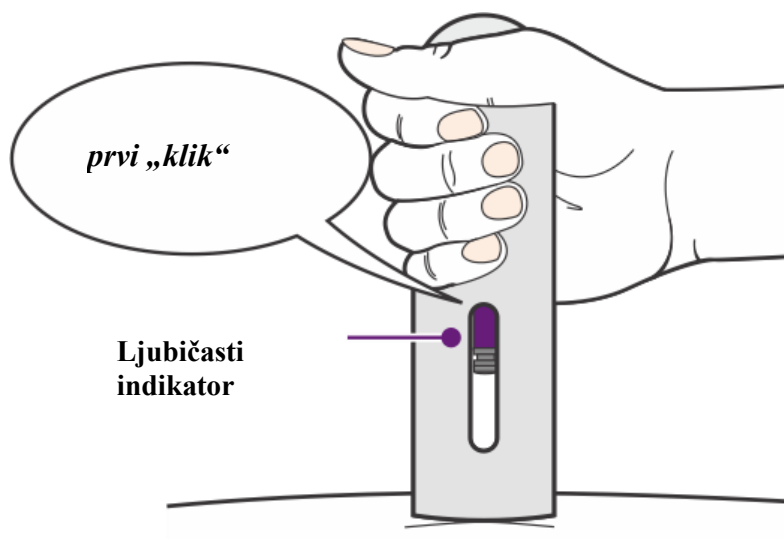
- Čvrsto pritisnite brizgalicu do kraja na mjesto za injiciranje i držite je tako. (*Slika 10*)
 - Tako ćete ubosti iglu i započeti injekciju.

Slika 10



- Možda ćete na početku injekcije čuti prvi „klik“. Kroz prozorčić za provjeru vidjet ćete ljubičasti indikator kako se počinje pomicati. (Slika 11)

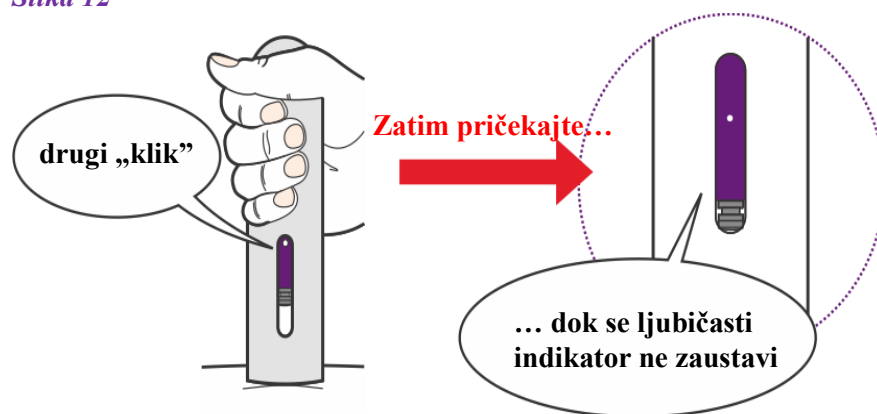
Slika 11



Završite injekciju

- Držite brizgalicu pritisnutom sve dok se ljubičasti indikator ne prestane pomicati.
 - Možda ćete čuti drugi „klik“ nekoliko sekundi prije nego što se ljubičasti indikator zaustavi. (Slika 12)

Slika 12



- Injekcija može potrajati do 15 sekundi.
- Kad injekcija završi, podignite brizgalicu s mjesta injiciranja.

Pregledajte mjesto injiciranja

Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi.

- Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja pamučnom vatom ili gazom.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.

6. Bacite upotrijebljenu brizgalicu

Bacite upotrijebljenu brizgalicu

- **Nemojte** vraćati zatvarač s prstenom na brizgalicu.
- Bacite upotrijebljenu brizgalicu i zatvarač s prstenom u spremnik koji se može čvrsto zatvoriti.
- Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako pravilno zbrinuti upotrijebljenu brizgalicu ili spremnik s upotrijebljenim brizgalicama.
- **Nemojte** reciklirati upotrijebljenu brizgalicu ili spremnik s upotrijebljenim brizgalicama niti ih baciti u kućni otpad.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benlysta 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

belimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benlysta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Benlysta
3. Kako primjenjivati lijek Benlysta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Benlysta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Upute za uporabu napunjene štrcaljke korak po korak.

1. Što je Benlysta i za što se koristi

Benlysta za potkožnu injekciju je lijek koji se primjenjuje za liječenje lupusa (sistemski eritematozni lupus, SLE) u odraslih (18 godina ili stariji), čija bolest je i dalje visoko aktivna unatoč standardnom liječenju. Benlysta se također primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje odraslih osoba (18 godina ili stariji) s aktivnim lupsnim nefritisom (upalom bubrega povezanom s lupsom).

Lupus je bolest u kojoj vlastiti imunološki sistem (sistem koji se brine za obranu od infekcija) napada stanice i tkiva vlastitog tijela, uzrokujući upalu i oštećenje organa. Može zahvatiti bilo koji organ u tijelu, a smatra se da je posredovan tipom bijelih krvnih stanica koje se zovu *B limfociti*.

Benlysta sadrži **belimumab** (*monoklonsko protutijelo*). Smanjuje broj B limfocita u krvi blokirajući djelovanje BLYS-a, proteina koji omogućuje B limfocitima da žive duže. Osobe s lupsom imaju povišene razine BLYS proteina.

Lijek Benlysta ćete primiti uz Vašu uobičajenu terapiju za lupus.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Benlysta

Nemojte primijeniti lijek Benlysta:

- ako ste **alergični** na belimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

➔ **Provjerite kod svog liječnika** odnosi li se ovo na Vas

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Benlysta:

- ako imate trenutnu ili dugotrajnu **infekciju** ili ako često imate infekcije. Vaš liječnik će odlučiti smijete li primati lijek Benlysta
- ako se planirate **cijepiti** ili ste cijepljeni u zadnjih 30 dana. Neka cjepiva se ne bi smjela primjenjivati neposredno prije ili za vrijeme liječenja lijekom Benlysta
- ako Vam lupus **zahvaća živčani sustav**
- ako ste **HIV pozitivni** ili imate **nisku razinu imunoglobulina**
- ako imate ili ste preboljeli **hepatitis B ili C**
- ako Vam je **transplantiran organ, koštana srž ili matične stanice**
- ako ste imali **karcinom**
- ako ste ikada imali **težak kožni osip**, ili **ljuštenje kože, mjehuriće po koži i/ili afte u ustima** nakon primjene lijeka Benlysta

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako se išta od ovoga odnosi na Vas.

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva, uključujući izvršena samoubojstva. Recite svom liječniku ako ste imali neko od navedenih stanja. Ako u bilo kojem trenutku primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Ako ste depresivni ili razmišljate o tome da si naudite ili počinite samoubojstvo, moglo bi Vam pomoći da o tome razgovarate s članom obitelji ili bliskim prijateljem te da ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem raspoloženju ili ponašanju.

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

➔ **Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji simptom opisan u dijelu 4.**

Pripazite na važne simptome

Osobe koje uzimaju lijekove koji djeluju na imunološki sustav mogu imati povećan rizik od infekcija, uključujući rijetku, ali ozbiljnu infekciju koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

➔ **Pročitajte informacije u odlomku „Povećan rizik od infekcije mozga“ u dijelu 4. ove upute.**

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, Vi i Vaš liječnik trebate zabilježiti broj serije lijeka Benlysta. Preporučuje se da taj podatak zabilježite za slučaj da ga netko zatraži od Vas u budućnosti.

Djeca i adolescenti

Napunjena štrcaljka s lijekom Benlysta za potkožnu injekciju nije namijenjena za primjenu u djece ni adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Benlysta

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ako se liječite lijekovima koji utječu na imunološki sustav, uključujući bilo koji lijek koji utječe na B stanice (koji se koristi za liječenje raka ili upalnih bolesti)

Primjena takvih lijekova u kombinaciji s lijekom Benlysta može učiniti Vaš imunološki sustav manje učinkovitim. To može povećati rizik od ozbiljne infekcije.

Trudnoća i dojenje

Kontracepcija za žene koje mogu zatrudnjeti

- **Koristite učinkovitu metodu kontracepcije** dok se liječite lijekom Benlysta i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Benlysta se obično ne preporučuje u trudnoći.

- **Obavijestite svog liječnika ako ste trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će odlučiti možete li primijeniti lijek Benlysta.
- **Ako zatrudnite** za vrijeme liječenja lijekom Benlysta, obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Benlysta se vjerojatno izlučuje u majčino mlijeko. Liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta tijekom dojenja ili trebate prekinuti dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Benlysta može izazvati nuspojave koje mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Benlysta sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakve poznate alergije.

Benlysta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Benlysta

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek Benlysta mora se injicirati pod kožu isti dan svakog tjedna.

Koliko lijeka primijeniti

Odrasli (u dobi od 18 ili više godina)

Sistemska eritematozni lupus

Preporučena doza je 200 mg (sadržaj jedne štrcaljke) jedanput tjedno.

Lupusni nefritis

Preporučena doza ne mora uvijek biti ista. Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu za Vas, koja može iznositi ili:

- 200 mg (sadržaj jedne štrcaljke) jedanput tjedno
- ili**

- 400 mg (sav sadržaj dviju štrcaljki u jednom danu) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, nakon čega preporučena doza iznosi 200 mg (sav sadržaj jedne štrcaljke) jedanput tjedno

Ako želite promijeniti dan primjene

Primijenite dozu na željeni dan (čak i ako je od posljednje doze prošlo manje od tjedan dana). Nastavite primjenjivati lijek jedanput tjedno prema novom rasporedu, počevši od tog dana.

Injiciranje lijeka Benlysta

Liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vama ili Vašem njegovatelju kako injicirati lijek Benlysta. Prva injekcija lijeka Benlysta napunjenom štrcaljkom primijenit će se pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre. Nakon što prođete obuku o tome kako koristiti štrcaljku, liječnik ili medicinska sestra možda će odlučiti da si injekcije možete davati sami ili da Vam ih može davati Vaš njegovatelj. Liječnik ili medicinska sestra također će Vam reći na koje znakove i simptome morate pripaziti tijekom liječenja lijekom Benlysta, jer se mogu javiti ozbiljne alergijske reakcije (pogledajte odlomak „Alergijske reakcije“ u dijelu 4.).

Lijek Benlysta injicira se pod kožu na području trbuha (abdomena) ili natkoljenice (bedra).

Benlysta za supkutanu primjenu ne smije se injicirati u venu (*intravenski*).

Upute za uporabu napunjene štrcaljke navedene su na kraju ove upute.

Ako primijenite više lijeka Benlysta nego što ste trebali

Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri, koji će Vas nadzirati kako bi uočili bilo kakve znakove ili simptome nuspojava i po potrebi ih liječili. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka ili ovu uputu.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Benlysta

Injicirajte propuštenu dozu čim se sjetite. Zatim nastavite s primjenom prema dotadašnjem rasporedu primjene jedanput tjedno ili započnite novi raspored primjene, počevši od dana injiciranja propuštene doze.

Ako primijetite da ste propustili dozu tek kad je već vrijeme za sljedeću, jednostavno injicirajte sljedeću dozu kako ste i planirali.

Prestanak liječenja lijekom Benlysta

Liječnik će odlučiti trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma teške kožne reakcije:

- crvenkaste mrlje po trupu, kružnog oblika ili poput mete, često s mjehurićem u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Tim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Učestalost tih prijavljenih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Alergijske reakcije – odmah potražite liječničku pomoć

Benlysta može uzrokovati reakciju na injekciju ili alergijsku reakciju (*reakciju preosjetljivosti*).

Radi se o čestim nuspojavama (koje se mogu javiti u do 1 na 10 osoba). Takve reakcije ponekad mogu biti teške (manje često; javljaju se u do 1 na 100 osoba), a mogu biti i opasne po život. Veća je vjerojatnost da će se takve teške reakcije javiti prvi ili drugi dan liječenja lijekom Benlysta, ali mogu biti i odgođene i javiti se nekoliko dana kasnije.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako se javi bilo koji od sljedećih simptoma alergijske reakcije ili reakcije na injekciju:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika
- piskanje pri disanju, otežano disanje ili nedostatak zraka
- osip
- izdignuti osip praćen svrbežom ili koprivnjača

Rijetko se kod primjene lijeka Benlysta mogu javiti i manje teške, odgođene reakcije, koje obično nastupaju 5 - 10 dana nakon injekcije, a uključuju simptome poput osipa, mučnine, umora, bolova u mišićima, glavobolje ili oticanja lica.

Ako primijetite navedene simptome, a osobito ako se istodobno pojave dva simptoma ili više njih:

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Infekcije

Benlysta može povećati vjerojatnost razvoja infekcija, uključujući infekciju mokraćnih i dišnih putova. One su vrlo česte i mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba. Neke infekcije mogu biti teške i mogu manje često uzrokovati smrt.

Ako dobijete neke od sljedećih simptoma infekcije:

- vrućica i/ili zimica
- kašalj, problemi s disanjem
- proljev, povraćanje
- osjećaj pečenja dok mokrite; često mokrenje
- topla, crvena ili bolna koža ili čirevi na tijelu.

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva. Depresija se može javiti u do 1 na 10 osoba, dok se samoubilačke misli i pokušaji samoubojstva mogu javiti u do 1 na 100 osoba. Ako se osjećate depresivno, razmišljate o tome da si naudite ili imate druge uznemirujuće misli, odnosno ako ste depresivni i primijetite da se osjećate gore ili da imate nove simptome:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Povećan rizik od infekcije mozga

Lijekovi koji oslabljuju imunološki sustav, kao što je Benlysta, mogu povećati rizik od razvoja rijetke, ali ozbiljne i po život opasne infekcije mozga, koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

Simptomi PML-a uključuju:

- gubitak pamćenja
- poteškoće s razmišljanjem
- poteškoće s govorom ili hodaњem
- gubitak vida

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako imate bilo koji od tih simptoma ili slične tegobe koje traju nekoliko dana.

Ako ste te simptome već imali i prije početka liječenja lijekom Benlysta:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve promjene tih simptoma.

Ostale moguće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba**:

- bakterijske infekcije (*pogledajte odlomak „Infekcije“ u prethodnom tekstu*)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**:

- povišena tjelesna temperatura ili vrućica
- reakcije na mjestu injiciranja, primjerice: osip, crvenilo, svrbež ili oticanje kože na mjestu injiciranja lijeka Benlysta
- izdignuti osip praćen svrbežom (koprivnjača), kožni osip
- sniženi broj bijelih krvnih stanica (vidi se u nalazima krvnih pretraga)
- infekcije nosa, grla ili želuca
- bolovi u šakama i stopalima
- migrena
- mučnina, proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Benlysta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena štrcaljka s lijekom Benlysta može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom najviše 12 sati – pod uvjetom da je zaštićena od svjetlosti. Nakon što štrcaljku izvadite iz hladnjaka, **morate je upotrijebiti unutar 12 sati ili baciti.**

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benlysta sadrži

Djelatna tvar je belimumab.

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 200 mg belimumaba.

Drugi sastojci su argininklorid, histidin, histidinklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Pogledajte dio 2. za više informacija o sadržaju polisorbata 80 i natrija.

Kako Benlysta izgleda i sadržaj pakiranja

Benlysta dolazi u obliku 1 ml bezbojne do blijedožute otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu sa zatvaračem igle.

Dostupna je u pakiranjima od 1 ili 4 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke korak po korak

Jedanput tjedno: samo za odrasle

Prvo pročitajte ove dijelove

Slijedite ove upute za pravilnu uporabu napunjene štrcaljke. Nepridržavanje ovih uputa može utjecati na ispravno funkcioniranje napunjene štrcaljke. Osim toga, morat ćete proći i obuku o tome kako koristiti napunjenu štrcaljku.

Benlysta je namijenjena **isključivo za primjenu pod kožu** (*supkutanu primjenu*).

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, Vi i Vaš liječnik trebate zabilježiti broj serije lijeka Benlysta. Preporučuje se da taj podatak zabilježite za slučaj da ga netko zatraži od Vas u budućnosti.

Čuvanje

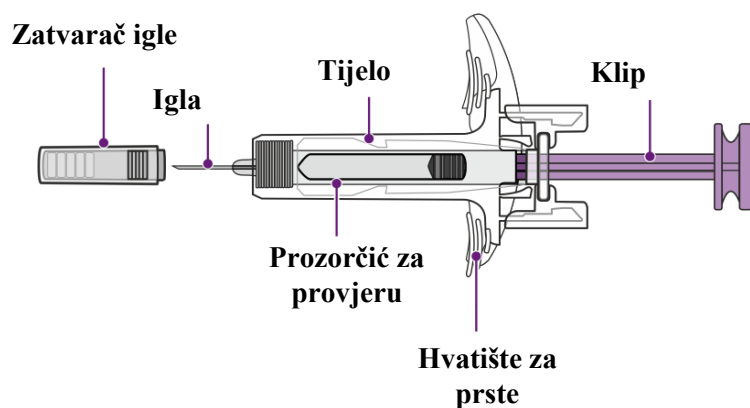
- Čuvati u hladnjaku do 30 minuta prije primjene.
- Čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati podalje od izvora topline i sunčeve svjetlosti.
- **Ne zamrzavati.** Ako je napunjena štrcaljka bila zamrznuta, **nemojte** je upotrijebiti, čak ni ako je odmrznuta
- **Ne upotrijebiti** ako je štrcaljka bila na sobnoj temperaturi dulje od 12 sati i **ne** vraćati štrcaljku u hladnjak.

Upozorenja

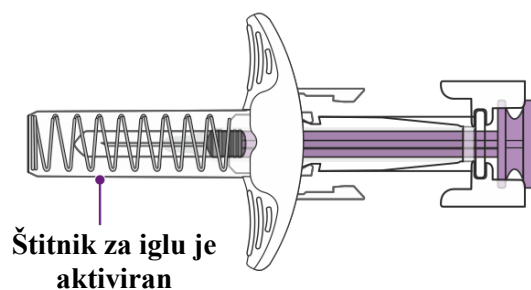
- Napunjena štrcaljka smije se upotrijebiti jednom i zatim baciti.
- **Nemojte** dijeliti svoju Benlysta napunjenu štrcaljku s drugom osobom.
- **Nemojte** je tresti.
- **Nemojte** je upotrijebiti ako je pala na tvrdu površinu.
- **Nemojte** ukloniti zatvarač igle do neposredno prije injekcije.

Dijelovi Benlysta napunjene štrcaljke

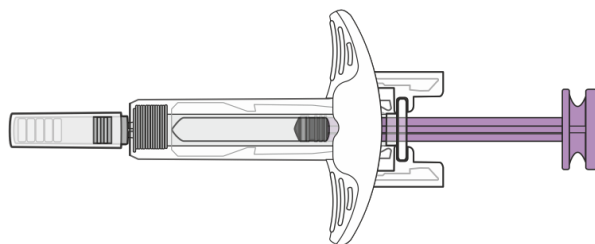
Prije uporabe



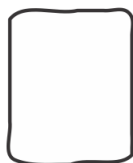
Nakon uporabe – štitnik prekriva iglu



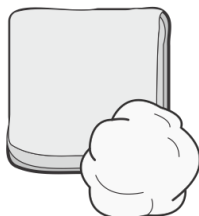
Pribor koji Vam je potreban za injekciju



Benlysta napunjena štrcaljka



Tupfer natopljen alkoholom
(nije uključen u pakiranje)



Gaza ili pamučna vata
(nije uključeno u pakiranje)

1. Prikupite i pregledajte pribor

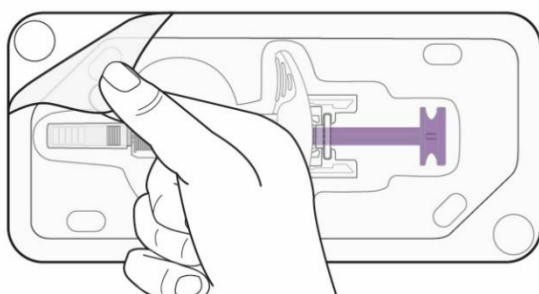
Prikupite pribor

- Izvadite jedan zatvoreni podložak s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka.
- Preostale napunjene štrcaljke vratite u hladnjak.
- Pronađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu i na nju položite sljedeći pribor, tako da Vam bude nadohvat ruke:
 - Benlysta napunjenu štrcaljku
 - tupfer natopljen alkoholom (*nije uključen u pakiranje*)
 - gazu ili pamučnu vatu (*nije uključeno u pakiranje*)
 - spremnik koji se može čvrsto zatvoriti, za odlaganje štrcaljke (*nije uključen u pakiranje*).
- **Nemojte** injicirati lijek ako nemate sav navedeni pribor.

Izvadite štrcaljku

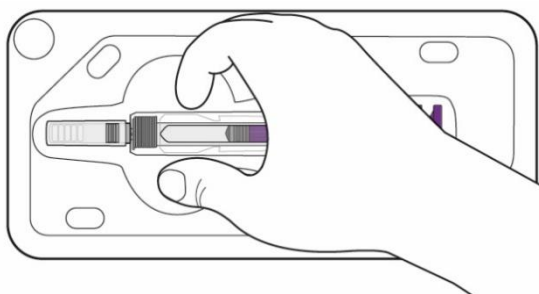
- Skinite pokrovni film povlačeći ga od kuta podloška. (*Slika 1*)

Slika 1



- Držeći napunjenu štrcaljku za središnji dio (blizu prozorčića za pregled) pažljivo je izvadite iz podloška. (*Slika 2*)

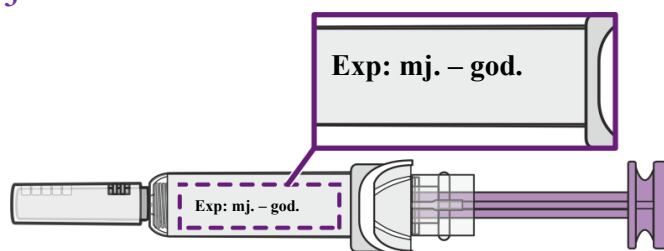
Slika 2



Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki. (Slika 3)

Slika 3



- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.

2. Pripremite i pregledajte napunjenu štrcaljku

Pričekajte da se ugrije na sobnu temperaturu

- Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta. (Slika 4) Injiciranje hladnog lijeka Benlysta može produljiti trajanje injekcije i biti neugodno.

Slika 4

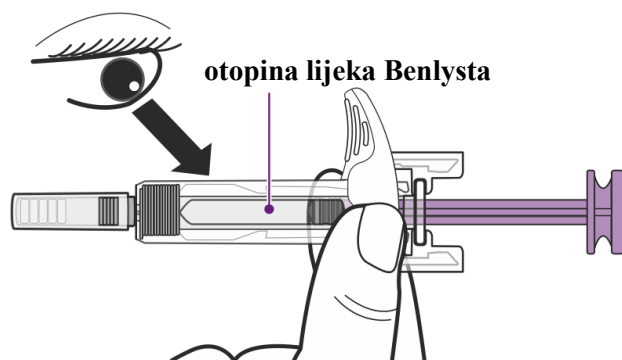


- **Nemojte** zagrijavati štrcaljku ni na koji drugi način. Primjerice, nemojte je zagrijavati u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** skidati zatvarač igle u ovom koraku.

Pregledajte otopinu lijeka Benlysta

- Pogledajte kroz prozorčić za provjeru kako biste provjerili je li otopina lijeka Benlysta bezbojna do blijedožuta. (Slika 5)
 - Normalno je da u otopini bude jedan ili više zračnih mjehurića.

Slika 5



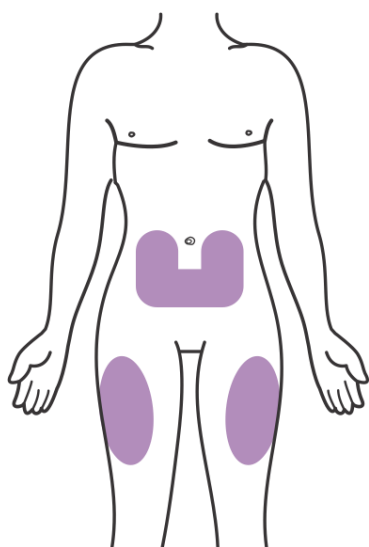
- **Nemojte** primijeniti otopinu ako izgleda mutno, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

3. Odaberite i očistite mjesto za injiciranje

Odaberite mjesto za injiciranje

- Odaberite mjesto za injiciranje (trbuh ili bedro), kako je prikazano na *Slici 6*.

Slika 6

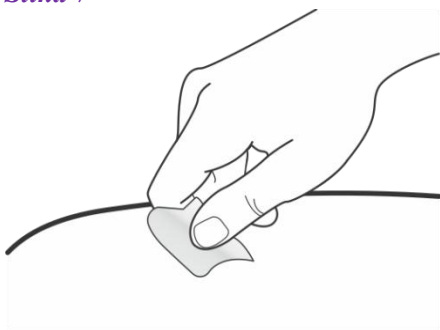


- Ako su Vam potrebne 2 injekcije da biste primijenili cijelu dozu, ostavite najmanje 5 cm razmaka između tih dviju injekcija ako ih injicirate u isto područje.
- **Nemojte** injicirati svaki put u isto mjesto. Tako ćete izbjeći otvrdnuće kože.
- **Nemojte** injicirati u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda.
- **Nemojte** injicirati unutar 5 cm od pupka.

Očistite mjesto za injiciranje

- Operite ruke.
- Da biste očistili mjesto za injiciranje, obrišite ga tupferom natopljenim alkoholom (*Slika 7*). Pričekajte da se koža osuši na zraku.

Slika 7



- **Nemojte** ponovno dodirivati to područje do injiciranja.

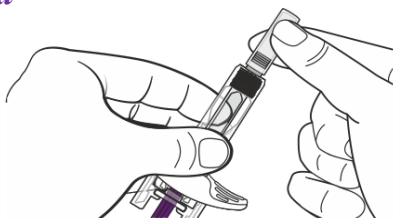
4. Pripremite se za injekciju

Skinite zatvarač igle

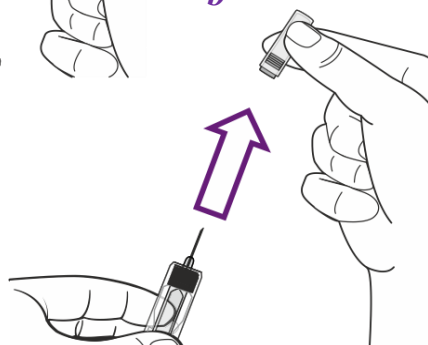
- **Nemojte** skinuti zatvarač igle do neposredno prije injekcije.
- Uхватite napunjenu štrcaljku za tijelo i usmjerite iglu od sebe. (*Slika 8a*)
- Ravno povucite zatvarač igle i skinite ga. (*Slika 8b*)

Slika 8

a



b



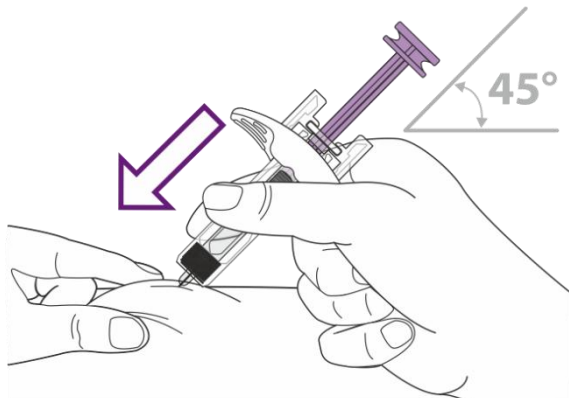
- Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.
- **Nemojte** dopustiti da igla dodiruje bilo kakvu površinu.
- **Nemojte** pokušavati izbaciti zračne mjehuriće iz štrcaljke.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

5. Injicirajte lijek Benlysta i pregledajte mjesto injiciranja

Ubodite iglu

- Jednom rukom uhvatite štrcaljku.
- Drugom rukom nježno uhvatite nabor kože oko mjesta injiciranja. (Slika 9)
- Brzim pokretom, nalik onome kod bacanja strelice za pikado, ubodite iglu cijelom dužinom u nabor kože pod blagim kutom (45°).

Slika 9

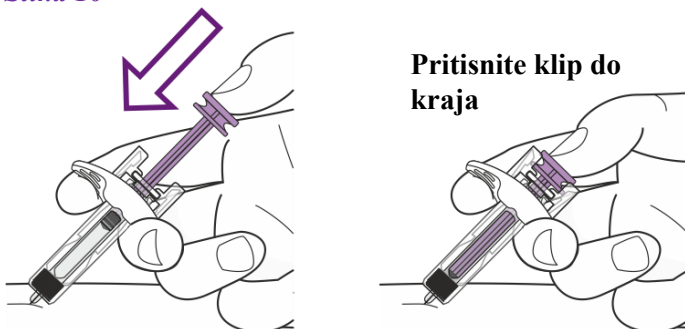


- Nakon što iglu potpuno ubodete, otpustite nabor kože.

Završite injekciju

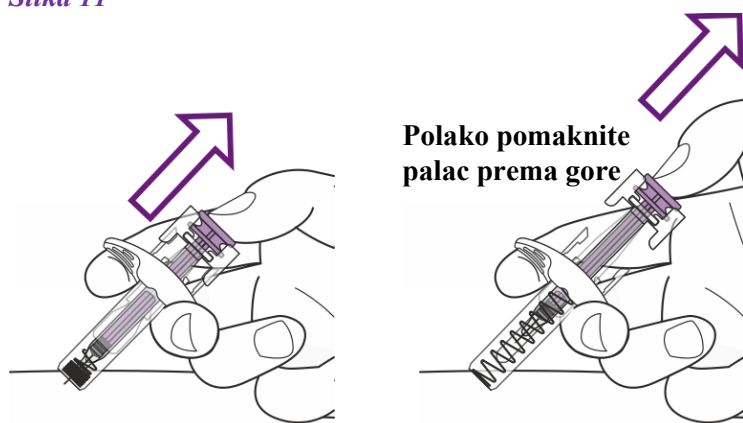
- Pritisnite klip do kraja, dok ne injicirate svu otopinu. (Slika 10)

Slika 10



- Držeći štrcaljku na mjestu, polako pomaknite palac prema gore da bi se klip vratio nazad (Slika 11).
- Igla će se automatski uvući u štitnik igle.

Slika 11



Pregledajte mjesto injiciranja

Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi.

- Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja pamučnom vatom ili gazom.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.

6. Bacite upotrijebljenu štrcaljku

Bacite upotrijebljenu štrcaljku

- Bacite upotrijebljenu štrcaljku i zatvarač igle u spremnik koji se može čvrsto zatvoriti.
- Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako pravilno zbrinuti upotrijebljenu štrcaljku ili spremnik s upotrijebljenim štrcaljkama.
- **Nemojte** reciklirati upotrijebljenu štrcaljku ili spremnik s upotrijebljenim štrcaljkama niti ih baciti u kućni otpad.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

belimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benlysta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Benlysta
3. Kako primjenjivati lijek Benlysta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Benlysta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Benlysta i za što se koristi

Benlysta za infuziju je lijek koji se primjenjuje za liječenje lupusa (sistemski eritematozni lupus, SLE) u odraslih i djece (u dobi od 5 ili više godina), čija bolest je i dalje visoko aktivna unatoč standardnom liječenju. Benlysta se također primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje odraslih osoba (u dobi od 18 ili više godina) s aktivnim lupsnim nefritisom (upalom bubrega povezanom s lupusom).

Lupus je bolest u kojoj vlastiti imunološki sistem (sistem koji se brine za obranu od infekcija) napada stanice i tkiva vlastitog tijela, uzrokujući upalu i oštećenje organa. Može zahvatiti bilo koji organ u tijelu, a smatra se da je posredovan tipom bijelih krvnih stanica koje se zovu *B limfociti*.

Benlysta sadrži **belimumab** (*monoklonsko protutijelo*). Smanjuje broj B limfocita u krvi blokirajući djelovanje BLyS-a, proteina koji omogućuje B limfocitima da žive duže. Osobe s lupusom imaju povišene razine BLyS proteina.

Lijek Benlysta ćete primiti uz Vašu uobičajenu terapiju za lupus.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Benlysta

Nemojte primiti lijek Benlysta:

- ako ste **alergični** na belimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
➔ **Provjerite kod svog liječnika** odnosi li se ovo na Vas

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Benlysta:

- ako imate trenutnu ili dugotrajnu **infekciju** ili ako često imate infekcije (pogledajte dio 4). Vaš liječnik će odlučiti smijete li primati lijek Benlysta
- ako se planirate **cijepiti** ili ste cijepljeni u zadnjih 30 dana. Neka cjepiva se ne bi smjela primjenjivati neposredno prije ili za vrijeme liječenja lijekom Benlysta
- ako Vam lupus **zahvaća živčani sustav**
- ako ste **HIV pozitivni** ili imate **nisku razinu imunoglobulina**
- ako imate ili ste preboljeli **hepatitis B ili C**
- ako Vam je **transplantiran organ, koštana srž ili matične stanice**
- ako ste imali **karcinom**
- ako ste ikada imali **težak kožni osip**, ili **ljuštenje kože, mjehuriće po koži i/ili afte u ustima** nakon primjene lijeka Benlysta

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako se išta od ovoga odnosi na Vas.

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva, uključujući izvršena samoubojstva. Recite svom liječniku ako ste imali neko od navedenih stanja. Ako u bilo kojem trenutku primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Ako ste depresivni ili razmišljate o tome da si naudite ili počinite samoubojstvo, moglo bi Vam pomoći da o tome razgovarate s članom obitelji ili bliskim prijateljem te da ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem raspoloženju ili ponašanju.

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Benlysta prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

➔ **Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji simptom opisan u dijelu 4.**

Pripazite na važne simptome

Osobe koje uzimaju lijekove koji djeluju na imunološki sustav mogu imati povećan rizik od infekcija, uključujući rijetku, ali ozbiljnu infekciju koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

➔ **Pročitajte informacije u odlomku „Povećan rizik od infekcije mozga“ u dijelu 4. ove upute.**

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, liječnik treba zabilježiti broj serije lijeka Benlysta u Vaš bolesnički karton. Bilo bi dobro da i Vi zabilježite taj podatak za slučaj da ga netko zatraži od Vas u budućnosti.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u:

- djece mlađe od 5 godina sa SLE-om
- djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) s aktivnim lupusnim nefritisom

Drugi lijekovi i Benlysta

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ako se liječite lijekovima koji utječu na imunološki sustav, uključujući bilo koji lijek koji utječe na B stanice (koji se koristi za liječenje raka ili upalnih bolesti).

Primjena takvih lijekova u kombinaciji s lijekom Benlysta može učiniti Vaš imunološki sustav manje učinkovitim. To može povećati rizik od ozbiljne infekcije.

Trudnoća i dojenje

Kontracepcija za žene koje mogu zatrudnjeti

- **Koristite učinkovitu metodu kontracepcije** dok se liječite lijekom Benlysta i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Benlysta se obično ne preporučuje u trudnoći.

- **Obavijestite svog liječnika ako ste trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će odlučiti možete li primiti lijek Benlysta.
- **Ako zatrudnite** za vrijeme liječenja lijekom Benlysta, obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Benlysta se vjerojatno izlučuje u majčino mlijeko. Liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta tijekom dojenja, ili trebate prekinuti dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Benlysta može izazvati nuspojave koje mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Benlysta sadrži polisorbata 80

Benlysta 120 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednoj bočici.

Benlysta 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakve poznate alergije.

Benlysta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego što je Vi ili Vaše dijete primite, Benlysta se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Obratite se liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete na dijeti sa smanjenim unosom soli.

3. Kako primjenjivati lijek Benlysta

Medicinska sestra ili liječnik dat će Vam lijek Benlysta kroz venski put (intravenska infuzija) u trajanju od sat vremena.

Odrasli i djeca (u dobi od 5 ili više godina)

Vaš će liječnik odlučiti o točnoj dozi s obzirom na Vašu tjelesnu težinu. Preporučena doza je 10 mg za svaki kilogram (kg) Vaše tjelesne težine.

Uobičajeno je da se Benlysta primjenjuje na prvi dan liječenja, te ponovno 14 i 28 dana kasnije. Nakon toga, Benlysta se uobičajeno primjenjuje jednom svaka 4 tjedna.

Lijekovi koji se primjenjuju prije infuzije

Liječnik može odlučiti da Vam prije primjene lijeka Benlysta da lijekove koji pomažu smanjivanju infuzijskih reakcija. Ti lijekovi mogu uključivati lijekove poznate kao antihistaminici i lijekove za sprječavanje povišene tjelesne temperature. Pažljivo će Vas se pratiti, a bilo kakva reakcija će biti liječena.

Prestanak liječenja lijekom Benlysta

Liječnik će odlučiti trebate li prekinuti liječenje lijekom Benlysta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primati lijek Benlysta i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma teške kožne reakcije:

- crvenkaste mrlje po trupu, kružnog oblika ili poput mete, često s mjehurićem u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Tim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Učestalost tih prijavljenih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Alergijske reakcije – odmah potražite liječničku pomoć

Benlysta može uzrokovati reakciju na infuziju ili alergijsku reakciju (*reakciju preosjetljivosti*). Radi se o čestim nuspojavama (koje se mogu javiti u do 1 na 10 osoba). Takve reakcije ponekad mogu biti teške (manje često; javljaju se u do 1 na 100 osoba), a mogu biti i opasne po život. Veća je vjerojatnost da će se takve teške reakcije javiti prvi ili drugi dan liječenja lijekom Benlysta, ali mogu biti i odgođene i javiti se nekoliko dana kasnije.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako se javi bilo koji od sljedećih simptoma alergijske ili infuzijske reakcije:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika
- piskanje pri disanju, otežano disanje ili nedostatak zraka
- osip
- izdignuti osip praćen svrbežom ili koprivnjača

Rijetko se kod primjene lijeka Benlysta mogu javiti i manje teške, odgođene reakcije, koje obično nastupaju 5 - 10 dana nakon infuzije, a uključuju simptome poput osipa, mučnine, umora, bolova u mišićima, glavobolje ili oticanja lica.

Ako primijetite navedene simptome, a osobito ako se istodobno pojave dva simptoma ili više njih:

➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Infekcije

Benlysta može povećati vjerojatnost razvoja infekcija, uključujući infekciju mokraćnih i dišnih putova, a rizik može biti povećan u mlađe djece. One su vrlo česte i mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba. Neke infekcije mogu biti teške i mogu manje često uzrokovati smrt.

Ako dobijete neke od sljedećih simptoma infekcije:

- vrućica i/ili zimica
- kašalj, problemi s disanjem
- proljev, povraćanje
- osjećaj pečenja dok mokrite; često mokrenje
- topla, crvena ili bolna koža ili čirevi na tijelu.

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Depresija i samoubojstvo

Tijekom liječenja lijekom Benlysta prijavljeni su slučajevi depresije, samoubilačkih misli i pokušaja samoubojstva. Depresija se može javiti u do 1 na 10 osoba, dok se samoubilačke misli i pokušaji samoubojstva mogu javiti u do 1 na 100 osoba. Ako se osjećate depresivno, razmišljate o tome da si naudite ili imate druge uznemirujuće misli, odnosno ako ste depresivni i primijetite da se osjećate gore ili da imate nove simptome:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu.**

Povećan rizik od infekcije mozga

Lijekovi koji oslabljuju imunološki sustav, kao što je Benlysta, mogu povećati rizik od razvoja rijetke, ali ozbiljne i po život opasne infekcije mozga, koja se zove *progresivna multifokalna leukoencefalopatija* (PML).

Simptomi PML-a uključuju:

- gubitak pamćenja
- poteškoće s razmišljanjem
- poteškoće s govorom ili hodanjem
- gubitak vida

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako imate bilo koji od tih simptoma ili slične tegobe koje traju nekoliko dana.

Ako ste te simptome već imali i prije početka liječenja lijekom Benlysta:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve promjene tih simptoma.

Ostale moguće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba**:

- bakterijske infekcije (*pogledajte odlomak „Infekcije“ u prethodnom tekstu*)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**:

- povišena tjelesna temperatura ili vrućica
- izdignuti osip praćen svrbežom (koprivnjača), kožni osip
- sniženi broj bijelih krvnih stanica (vidi se u nalazima krvnih pretraga)
- infekcije nosa, grla ili želuca
- bolovi u šakama i stopalima
- migrena
- mučnina, proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Benlysta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benlysta sadrži

- Djelatna tvar je belimumab.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 120 mg belimumaba.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg belimumaba.
Nakon rekonstitucije, otopina sadrži 80 mg belimumaba po ml.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat (E 330), natrijev citrat (E 331), saharoza i polisorbit 80 (E 433). Pogledajte dio 2. za više informacija o sadržaju polisorbita 80 i natrija.

Kako Benlysta izgleda i sadržaj pakiranja

Benlysta je bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za infuziju, dostupan u staklenoj bočici zatvorenoj silikoniziranim gumenim čepom i zaštitnim aluminijskim prstenom.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za korištenje i rukovanje – rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

1) Kako rekonstituirati lijek Benlysta

Rekonstitucija i razrjeđivanje moraju biti provedeni u aseptičkim uvjetima.

Ostavite bočicu 10 – 15 min da se zagrije na sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C).

Preporučuje se upotreba igle veličine 21 – 25 G za bušenje čepa na bočici kod rekonstitucije i razrjeđivanja.

UPOZORENJE: bočice od 5 ml i od 20 ml rekonstituiraju se s različitim volumenima otapala, vidjeti niže:

Bočica od 120 mg

Jednokratna bočica lijeka Benlysta od 120 mg rekonstituira se s 1,5 ml vode za injekciju, kako bi se postigla konačna koncentracija od 80 mg/ml belimumaba.

Bočica od 400 mg

Jednokratna bočica lijeka Benlysta od 400 mg rekonstituira se s 4,8 ml vode za injekciju, kako bi se postigla konačna koncentracija od 80 mg/ml belimumaba.

Količina lijeka Benlysta	Veličina bočice	Volumen otapala	Konačna koncentracija
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Mlaz vode za injekcije treba biti usmjeren prema stijenci bočice kako bi se smanjilo pjenjenje. Nježno vrtite bočicu tijekom 60 sekundi. Ostavite bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) tijekom rekonstitucije, nježno vrteći bočicu 60 sekundi, svakih 5 minuta, dok se prašak ne otopi. Ne tresite bočicu. Rekonstitucija je najčešće završena unutar 10 do 15 minuta nakon dodavanja vode, no može potrajati i do 30 minuta. Zaštitite rekonstituiranu otopinu od sunčeve svjetlosti.

Ako koristite mehanički uređaj za rekonstituciju lijeka Benlysta, brzina ne smije biti veća od 500 okretaja/min, a bočica se ne smije vrtjeti duže od 30 minuta.

2) Prije razrjeđivanja lijeka Benlysta

Nakon što je rekonstitucija završena, otopina bi trebala biti opalescentna i bezbojna do blijedo žuta i bez čestica. Mali mjehurići zraka su očekivani i prihvatljivi.

120 mg bočica

Nakon rekonstitucije, volumen od 1,5 ml (koji odgovara 120 mg belimumaba) može se izvući iz svake bočice od 5 ml.

400 mg bočica

Nakon rekonstitucije, volumen od 5 ml (koji odgovara 400 mg belimumaba) može se izvući iz svake bočice od 20 ml.

3) Kako razrijediti otopinu za infuziju

Rekonstituirani lijek razrjeđuje se do 250 ml s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida, 0,45%-tnom (4,5 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata za infuziju. Za bolesnike tjelesne težine 40 kg ili manje može se razmotriti uporaba infuzijskih vrećica koje sadrže 100 ml navedenih sredstava za razrjeđivanje, pod uvjetom da konačna koncentracija belimumaba u infuzijskoj vrećici ne bude veća od 4 mg/ml.

5%-tne intravenske otopine glukoze nisu kompatibilne s lijekom Benlysta, te se ne smiju koristiti.

Iz infuzijske vrećice ili boce od 250 ml (ili 100 ml) 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida, 0,45%-tne (4,5 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili otopine Ringerovog laktata za infuziju, izvucite i odbacite volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Benlysta potrebne za bolesnikovu dozu. Nakon toga dodajte potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka Benlysta u infuzijsku vrećicu ili bocu. Nježno okrenite vrećicu ili bocu kako biste promiješali otopinu. Sva neiskorištena otopina u bočicama mora se baciti.

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu lijeka Benlysta radi čestica ili promjene boje. Bacite otopinu ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje.

Rekonstituirana otopina, koja se ne koristi odmah, mora se zaštititi od direktne sunčeve svjetlosti, te čuvati u hladnjaku na 2 °C – 8 °C. Otopina lijeka Benlysta razrijeđena 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida, 0,45%-tnom (4,5 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata za infuziju može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Ukupno vrijeme proteklo od rekonstitucije lijeka Benlysta do završetka infuzije ne smije biti dulje od 8 sati.

4) Kako primjenjivati razrijeđenu otopinu

Benlysta se primjenjuje infuzijom u trajanju od 1 sat.

Benlysta se ne smije primjenjivati istodobno istom intravenskom linijom s drugim lijekovima. Nisu uočene inkompatibilnosti između lijeka Benlysta i polivinilkloridnih ili poliolefinskih vrećica.