

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia)

Číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6 a s osmolalitou 270 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Benlysta je indikovaná ako prídavná liečba pacientom vo veku 5 rokov a starším s aktívnym systémovým lupusom erythematosus (SLE) s pozitívou autoprotílátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitívita anti-dsDNA protílátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe (pozri časť 5.1).

Benlysta je indikovaná v kombinácii so základnými imunosupresívnymi terapiami na liečbu dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pacientom mladším ako 10 rokov musí Benlystu injekčné pero podávať zdravotnícky pracovník alebo trénovaný opatrovateľ.

Dávkovanie

SLE

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

Dospelí

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

Deti a dospievajúci (vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov)

Odporúčaná subkutánna dávka je založená na telesnej hmotnosti (pozri časti 5.1 a 5.2).

Telesná hmotnosť	Odporúčaná dávka
≥ 50 kg	200 mg raz za týždeň
30 až < 50 kg	200 mg každých 10 dní
15 až < 30 kg	200 mg každé 2 týždne

Lupusová nefritída

Dospelí

U pacientov, u ktorých sa začína liečba Benlystou z dôvodu aktívnej lupusovej nefritídy, je odporúčaná dávkovacia schéma 400 mg (dve 200 mg injekcie) raz za týždeň, celkovo 4 dávky, po ktorých nasleduje podávanie 200 mg raz za týždeň. U pacientov, u ktorých sa pokračuje v liečbe aktívnej lupusovej nefritídy Benlystou, je odporúčané dávkovanie 200 mg raz za týždeň. Benlysta sa má používať v kombinácii s kortikosteroidmi a mykofenolátom alebo cyklofosfamidom v indukčnej fáze liečby, alebo s mykofenolátom alebo azatioprínom v udržiavacej fáze liečby. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať.

Vynechané dávky

Ak sa dávka vynechá, odporúča sa podať ju čo najskôr, ako je to možné. Potom sa pacienti môžu vrátiť k podávaniu lieku vo zvyčajný deň, alebo začať novú schému odo dňa podania vynechanej dávky.

Zmena plánovaného dňa, v ktorom je liek podávaný

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

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

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

Lupusová nefritída

Ak pacient s lupusovou nefritídou prechádza z intravenózneho podávania Benlysty na subkutánne podávanie, odporúča sa, aby sa prvá dávka 200 mg subkutánnej injekcie podala 1 až 2 týždne po poslednej intravenózne dávke. Tento prechod sa môže uskutočniť v ktoromkoľvek čase po tom, ako pacient dostane prvé 2 intravenózne dávky (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Údaje týkajúce sa pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.1). U starších pacientov sa má Benlysta používať s opatrnosťou. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

SLE

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne u detí vo veku menej ako 5 rokov alebo vážiach menej ako 15 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Lupusová nefritída

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Naplnené injekčné pero sa musí použiť len na subkutánnu injekciu. Odporúčané miesta podania injekcie sú brucho alebo stehno. Pacienti musia byť poučení, že keď sa injekcie podávajú do rovnakej oblasti, pre každú injekciu je potrebné použiť odlišné miesto vpichu; injekcie sa nesmú podať do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Keď sa 400 mg dávka podáva do rovnakého miesta, odporúča sa podať 2 jednotlivé 200 mg injekcie s odstupom aspoň 5 cm (približne 2 palce) medzi vpichmi.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

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

- závažnom aktívnom lupuse s postihnutím centrálného nervového systému
- HIV
- hepatitíde B alebo C v anamnéze alebo v súčasnosti
- hypogamaglobulinémii ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) alebo deficienciou IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)

- transplantácii životne dôležitého orgánu alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek/kostnej drene alebo transplantácii obličky v anamnéze.

Súbežné použitie s liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek

Dostupné údaje nepodporujú súbežné podávanie rituximabu s Benlystou u pacientov so SLE (pozri časť 5.1). Je potrebná obozretnosť, ak sa Benlysta podáva súbežne s inou liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek.

Precitlivenosť

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

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

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

Infekcie

Mechanizmus účinku belimumabu môže zvýšiť riziko vzniku infekcií u dospelých a detí s lupusom vrátane oportúnnych infekcií a mladšie deti môžu byť vystavené zvýšenému riziku. V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt závažných infekcií v skupinách s Benlystou a v skupinách s placebom podobný; fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli častejšie u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Benlystou sa má zvážiť očkovanie proti pneumokokom. Liečba Benlystou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami (vrátane závažných chronických infekcií). Lekári musia byť obozretní a musia starostlivo posúdiť, či očakávané prínosy prevyšujú riziká, keď uvažujú o použití Benlysty u pacientov s rekurentnou infekciou v anamnéze. Lekári musia pacientov upozorniť, že ak u nich vzniknú príznaky infekcie, majú kontaktovať svojho lekára. Pacienti, u ktorých vznikne infekcia počas podstupovania liečby Benlystou, musia byť pozorne sledovaní a má sa starostlivo zvážiť prerušenie imunosupresívnej liečby vrátane Benlysty až do vymiznutia infekcie. Riziko použitia Benlysty u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou nie je známe.

Depresia a suicidálnosť

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

zhoršujúcich sa psychických príznakov kontaktovali svojho lekára. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú takéto príznaky, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky SJS a TEN a pozorne sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Benlysta sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta po použití Benlysty vyvinie SJS alebo TEN, liečba Benlystou sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

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

Imunizácia

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

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje polysorbát 80 (pozri časť 2), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití Benlysty u gravidných žien. Okrem očakávaného farmakologického účinku, t. j. zníženie počtu B-buniek, sa v štúdiách na zvieratách vykonaných na opiciach nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Benlysta sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos neopodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť belimumabu u pacientov so SLE sa hodnotila v troch predregistračných placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou a v jednej následnej regionálnej placebom kontrolovanej štúdii s intravenóznou liekovou formou, v jednej placebom kontrolovanej štúdii

so subkutánnou liekovou formou a v dvoch postmarketingových placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou; bezpečnosť u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa hodnotila v jednej placebom kontrolovanej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

Údaje uvedené nižšie v tabuľke zobrazujú expozíciu u 674 pacientov so SLE z troch predregistračných klinických štúdií a u 470 pacientov v následnej placebom kontrolovanej štúdii, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 52 týždňov), a u 556 pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne (200 mg raz za týždeň počas až 52 týždňov). Uvedené údaje o bezpečnosti zahŕňajú u niektorých pacientov so SLE údaje získané po 52. týždni liečby. Údaje zobrazujú ďalšiu expozíciu u 224 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas až 104 týždňov). Zahrnuté sú aj údaje z hlásení získaných po uvedení lieku na trh.

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

Nežiaduce reakcie boli hlásené u 84 % pacientov liečených Benlystou a u 87 % pacientov liečených placebom. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia (u ≥ 5 % pacientov so SLE liečených Benlystou plus štandardnou liečbou a s výskytom o ≥ 1 % vyšším ako pri placebe) bola nazofaryngitída. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 7 % u pacientov liečených Benlystou a 8 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (u > 5 % pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou liečených Benlystou plus štandardnou liečbou) boli infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest a pásový opar. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 12,9 % u pacientov liečených Benlystou a 12,9 % u pacientov liečených placebom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) boli hlásené v súvislosti s liečbou Benlystou (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

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

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Neznáme	nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy ¹	Veľmi časté	Bakteriálne infekcie, napr. bronchitída, infekcia močových ciest
	Časté	Vírusová gastroenteritída, faryngitída, nazofaryngitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti ²
	Menej časté	Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu
Psychické poruchy	Časté	Depresia
	Menej časté	Samovražedné správanie, samovražedné predstavy
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Reakcie v mieste vpichu ³ , urtikária, vyrážka
	Menej časté	Angioedém
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie ² , pyrexia

¹ Ďalšie informácie, pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4 „Infekcie“.

² „Reakcie z precitlivenosti“ pokrývajú skupinu výrazov vrátane anafylaxie a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi hypotenziu, angioedém, urtikáriu alebo iný typ vyrážky, pruritus a dyspnoe. „Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie“ pokrývajú skupinu výrazov a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi bradykardiu, myalgiu, bolesť hlavy, vyrážku, urtikáriu, pyrexiu, hypotenziu, hypertenziu, závraty a artralgiu. Vzhľadom na prekrývanie prejavov a príznakov nie je možné vo všetkých prípadoch odlišiť reakcie z precitlivenosti od systémových reakcií na infúziu alebo injekciu.

³ Týka sa len subkutánnej liekovej formy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie pochádzajú zo súhrnu troch predregistračných klinických štúdií s intravenóznou liekovou formou (iba dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti) a z klinickej štúdie so subkutánnou liekovou formou. „Infekcie“ a „Psychické poruchy“ zahŕňajú aj údaje z postmarketingovej štúdie.

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

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

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

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

Pre informácie o infekciách pozorovaných u pediatrických pacientov so SLE pozri časť *Pediatrická populácia* nižšie.

V štúdiu u pacientov s lupusovou nefritídou dostávali pacienti základnú štandardnú liečbu (pozri časť 5.1) a celkový výskyt infekcií bol 82 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní so 76 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažné infekcie sa vyskytli u 13,8 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta a u 17,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie sa vyskytli u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, 52-týždňovej postmarketingovej štúdiu bezpečnosti u pacientov so SLE (BEL115467), ktorá hodnotila úmrtnosť a špecifické nežiaduce udalosti u dospelých, sa závažné infekcie vyskytli u 3,7 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne), v porovnaní so 4,1 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli u 0,45 % (9/2 002) pacientov liečených Benlystou v porovnaní s 0,15 % (3/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo, zatiaľ čo celková úmrtnosť bola 0,50 % (10/2 002) v porovnaní s 0,40 % (8/2 001) v uvedenom poradí. Väčšina fatálnych infekcií bola pozorovaná počas prvých 20 týždňov liečby Benlystou.

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

V postmarketingovej štúdiu u pacientov so SLE boli závažné psychické udalosti hlásené u 1,0 % (20/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,3 % (6/2 001) pacientov, ktorým

bolo podávané placebo. Závažná depresia bola hlásená u 0,3 % (7/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u < 0,1 % (1/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Celkový výskyt závažných samovražedných myšlienok alebo závažného samovražedného správania alebo sebapoškodenia bez pokusu o samovraždu bol 0,7 % (15/2 002) u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a 0,2 % (5/2 001) v skupine s placebom. Samovražda nebola hlásená ani v jednej skupine.

Z vyššie uvedených štúdií s intravenóznou liekovou formou u pacientov so SLE neboli vylúčení pacienti s psychickými poruchami v anamnéze.

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

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

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

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou a na jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

V 52-týždňovej otvorenej štúdii, v ktorej bola 25 pediatrickým pacientom (vo veku 10 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta subkutánne pri porovnateľnej expozícii s dospelými (200 mg pri stanovenom dávkovacom intervale na základe telesnej hmotnosti, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), bol bezpečnostný profil u pediatrických pacientov, ktorí dostávali Benlystu subkutánne, v súlade so známym bezpečnostným profilom pre belimumab.

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bola 53 pacientom (vo veku 6 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne v 0., 14., 28. deň a následne každých 28 dní, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), neboli v pediatrickej populácii 12-ročných a starších (n = 43) pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Údaje o bezpečnosti u detí mladších ako 12 rokov (n = 10) sú obmedzené.

Infekcie

Skupina 5- až 11-ročných: infekcie boli hlásené u 8/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 1/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 2/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.4).

Skupina 12- až 17-ročných: infekcie boli hlásené u 22/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 25/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 3/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo. V predĺženej fáze s otvorenou liečbou sa zaznamenala jedna fatálna infekcia u pacienta, ktorému bola podávaná Benlysta intravenózne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Benlysta významne znížila počet cirkulujúcich celkových, prechodných a naivných B-buniek a B-buniek prítomných pri SLE, ako aj plazmatických buniek v 52. týždni. Pokles počtu naivných a prechodných B-buniek, ako aj podskupiny B-buniek prítomnej pri SLE sa pozoroval už v 8. týždni.

Počet pamäťových buniek sa najprv zvýšil a do 52. týždňa pomaly klesal smerom k východiskovým hladinám.

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

U pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa po liečbe Benlystou (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne) alebo placebom pozoroval vzostup hladín IgG v sére, ktorý sa spájal so znížením proteinúrie. V porovnaní s placebom sa v skupine s Benlystou pozorovali menšie vzostupy hladín IgG v sére, čo sa očakávalo vzhľadom na známy mechanizmus účinku belimumabu. V 104. týždni bol medián percentuálneho vzostupu hladiny IgG v porovnaní s východiskovou hladinou na úrovni 17 % pri Benlyste a 37 % pri placebe. Pozorované poklesy hladín autoprotílátok, vzostupy hladín komplementu a poklesy počtu cirkulujúcich celkových B-buniek a podskupín B-buniek sa zhodovali s pozorovaniami v štúdiách u pacientov so SLE.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u pediatrických pacientov so SLE (vo veku 6 až 17 rokov) a v jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou u pediatrických pacientov so SLE (vo veku 10 až 17 rokov) sa farmakodynamická odpoveď zhodovala s údajmi získanými u dospelých.

Imunogenita

V štúdii so subkutánnou liekovou formou, v ktorej sa testovali vzorky séra od viac ako 550 dospelých pacientov so SLE, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu počas liečby subkutánne podávaným belimumabom v dávke 200 mg ani po nej. V štúdii u pacientov s lupusovou nefritídou, v ktorej bola 224 dospelým pacientom Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u 6- až 17-ročných pediatrických pacientov (n = 53) so SLE a v jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou u 10- až 17-ročných pediatrických pacientov (n = 25) so SLE sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti belimumabu (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

SLE

Subkutánná injekcia

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 1. Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni

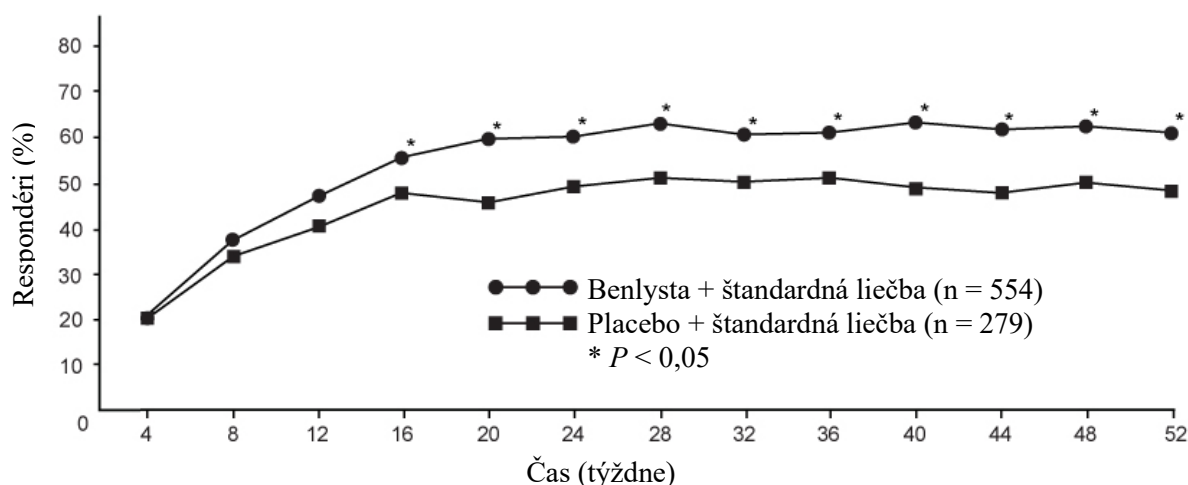
Odpoveď na liečbu ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg raz za týždeň (n = 554)
Index SLE respondérov	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Pozorovaný rozdiel oproti placebo		12,98 %
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Zložky Indexu SLE respondérov		
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI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

¹ Analýzy vylúčili akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie pre ktorúkoľvek zo zložiek (1 pre placebo; 2 pre Benlystu).

² Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

¹ Analýza výskytu odpovede na liečbu podľa SRI v 52. týždni vylúčila akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie (2 pre Benlystu).

² U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali dávku prednizónu > 7,5 mg/deň.

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty v kombinácii s jedným cyklom rituximabu sa skúmala v 104-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III, zahŕňajúcej 292 pacientov (BLISS-BELIEVE). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel jedincov so stavom kontroly ochorenia definovaným ako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosiahnutým bez imunosupresív a s kortikosteroidmi v dávke ekvivalentnej prednizónu ≤ 5 mg/deň v 52. týždni. Toto bolo dosiahnuté u 19,4 % (n = 28/144) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom a u 16,7 % (n = 12/72) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s placebom (pomer šancí 1,27; 95 % IS: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyššia frekvencia nežiaducich udalostí (91,7 % oproti 87,5 %), závažných nežiaducich udalostí (22,2 % oproti 13,9 %) a závažných infekcií (9,0 % oproti 2,8 %) bola pozorovaná u pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom v porovnaní s Benlystou v kombinácii s placebom.

Lupusová nefritída

Subkutánna injekcia

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty 200 mg podávanej subkutánne pacientom s aktívnou lupusovou nefritídou je založená na údajoch pochádzajúcich z intravenózneho podávania Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti a farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Zo štúdie so subkutánnou liekovou formou u pacientov so SLE, opísanej vyššie, boli vylúčení pacienti, ktorí mali závažnú formu aktívnej lupusovej nefritídy; avšak 12 % pacientov malo pri zaradení do štúdie postihnutie obličiek (na základe hodnotenia skóre SELENA-SLEDAI). Nasledujúca štúdia bola vykonaná u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou.

Intravenózna infúzia

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní sa hodnotila v 104-týždňovej randomizovanej (1:1), dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy III (BEL114054) u 448 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou. Pacienti mali klinickú diagnózu SLE podľa klasifikačných kritérií ACR, biopticky potvrdenú lupusovú nefritídu triedy III, IV a/alebo V a pri skríningu mali aktívne ochorenie obličiek vyžadujúce štandardnú liečbu. Štandardná liečba zahŕňala kortikosteroidy, 0 až 3 intravenózne podania metylprednizónu (500 až 1 000 mg na jedno podanie), po ktorých nasledovalo perorálne podávanie prednizónu 0,5 až 1 mg/kg/deň, pričom celková denná dávka bola ≤ 60 mg/deň a postupne bola znížená na ≤ 10 mg/deň do 24. týždňa, spolu:

- s mofetil-mykofenolátom 1 až 3 g/deň perorálne alebo s mykofenolanom sodným 720 až 2 160 mg/deň perorálne v indukčnej a udržiavacej fáze liečby alebo
- s cyklofosfamidom 500 mg intravenózne raz za 2 týždne, celkovo 6 infúzií, v indukčnej fáze liečby, po ktorých nasledovalo perorálne podávanie azatioprínu v cieľovej dávke 2 mg/kg/deň v udržiavacej fáze liečby.

Táto štúdia bola vykonaná v Ázii, Severnej Amerike, Južnej Amerike a v Európe. Medián veku pacientov bol 31 rokov (rozmedzie: 18 až 77 rokov); väčšinu (88 %) tvorili ženy.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola renálna odpoveď pre primárnu účinnosť (*Primary Efficacy Renal Response*, PERR) v 104. týždni definovaná ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdená opakovaným vyšetrením v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: pomer bielkoviny/kreatinínu v moči (*urinary protein:creatinine ratio*, uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.

Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali:

- Úplnú renálnu odpoveď (*Complete Renal Response*, CRR) definovanú ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdenú opakovaným meraním v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.
- PERR v 52. týždni.
- Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia (udalosť súvisiaca s obličkami bola definovaná ako prvá udalosť, ktorou mohlo byť ochorenie obličiek v konečnom štádiu, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, zhoršenie funkcie obličiek [definované ako zvýšená proteinúria a/alebo porucha funkcie obličiek] alebo podanie zakázanej liečby v súvislosti s ochorením obličiek).

V prípade cieľových ukazovateľov PERR a CRR musela byť dávka kortikosteroidov znížená na ≤ 10 mg/deň od 24. týždňa, aby sa pacient považoval za respondéra. V prípade týchto cieľových ukazovateľov sa pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu, ktorým bol podaný zakázaný liek alebo ktorí predčasne ukončili účasť na štúdii, nepovažovali za respondérov.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli PERR v 104. týždni, bol významne vyšší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo. Hlavné sekundárne

cieľové ukazovatele tiež preukázali významné zlepšenie pri Benlyste v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s lupusovou nefritídou

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdiel oproti placebu	Pomer šancí/rizík oproti placebu (95 % IS)	P-hodnota
PERR v 104. týždni¹ Respondéri	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Zložky PERR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR v 104. týždni¹ Respondéri	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Zložky CRR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR v 52. týždni¹ Respondéri	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo do úmrtia¹ Percento pacientov s udalosťou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Čas do udalosti [pomer rizík (95 % IS)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

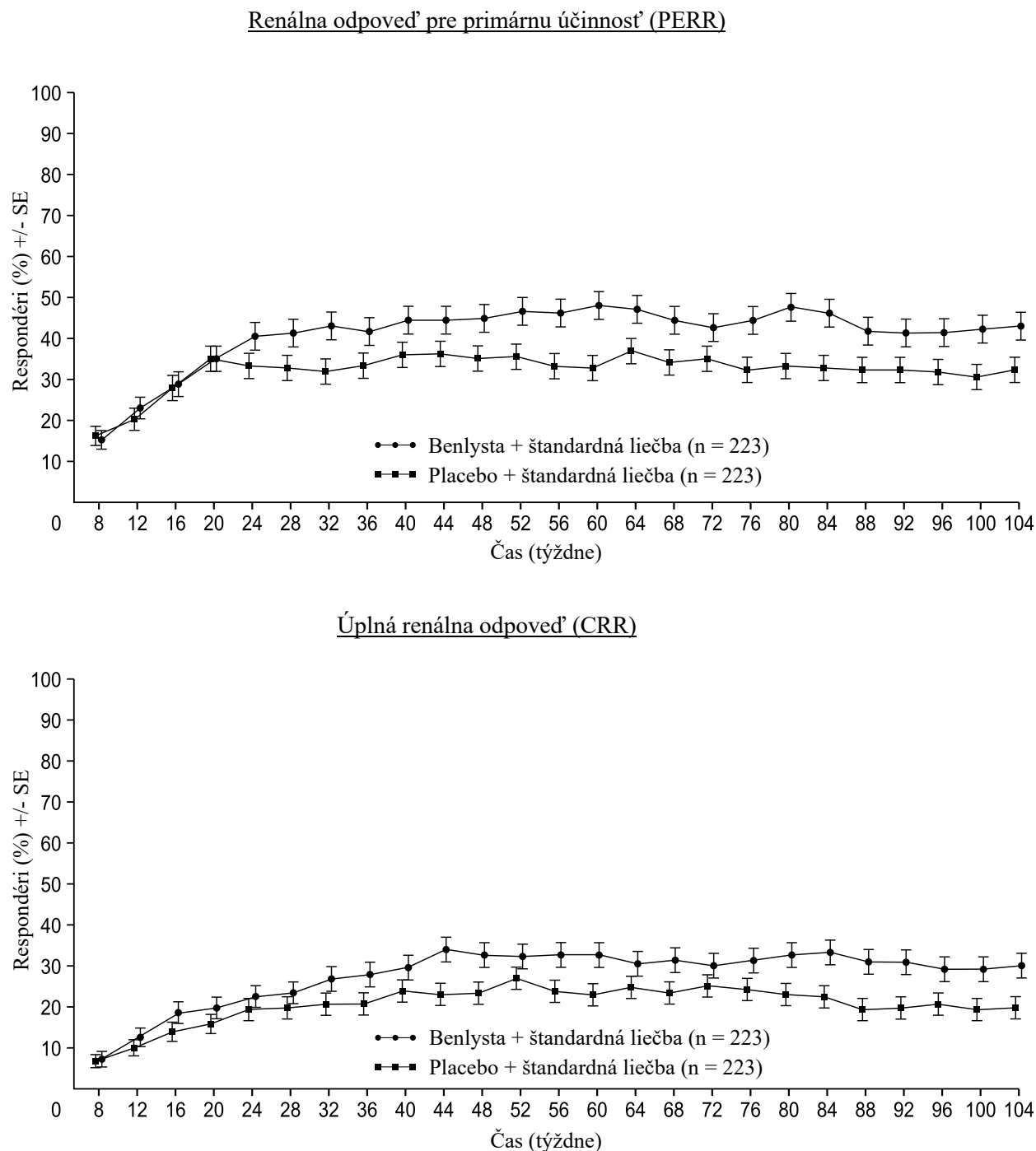
¹ PERR v 104. týždni bola hodnotená v primárnej analýze účinnosti; CRR v 104. týždni, PERR v 52. týždni a čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia boli zahrnuté vo vopred špecifikovanej testovacej hierarchii.

² Keď boli z analýzy vylúčené úmrtia (1 pri Benlyste; 2 pri placebe), percento pacientov s udalosťou súvisiacou s obličkami bolo 15,2 % pri Benlyste v porovnaní s 27,4 % pri placebe (HR = 0,51; 95 % IS: 0,34; 0,78).

³ Zlyhanie liečby: Pacienti, ktorí užili protokolom zakázaný liek.

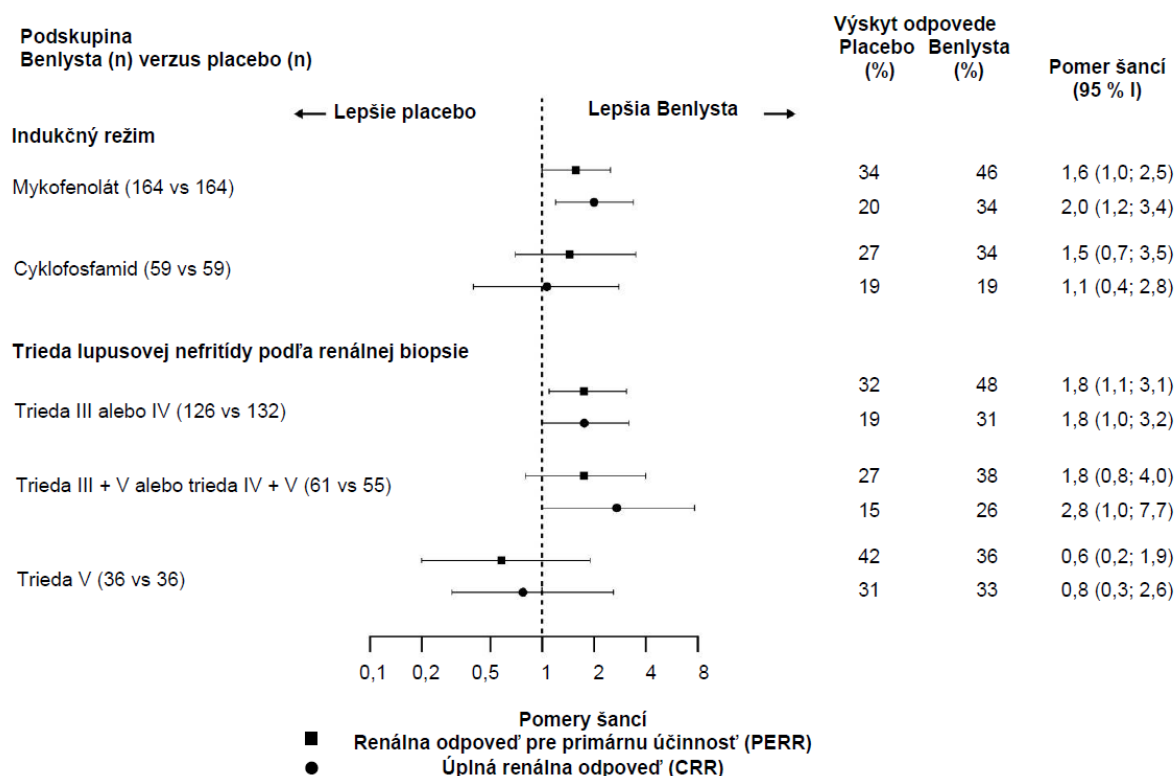
Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo PERR počnúc 24. týždňom v porovnaní s placebom a tento rozdiel medzi liečbami sa udržal až do 104. týždňa. Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo CRR v porovnaní s placebom počnúc 12. týždňom a tento numerický rozdiel sa udržal až do 104. týždňa (graf 2).

Graf 2. Výskyt odpovede na liečbu u dospelých s lupusovou nefritídou podľa návštevy



V deskriptívnych analýzach podskupín boli kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti (PERR a CRR) skúmané podľa indukčného režimu (mykofenolát alebo cyklofosfamid) a triedy lupusovej nefritídy podľa renálnej biopsie (trieda III alebo IV, trieda III + V, alebo trieda IV + V, alebo trieda V) (graf 3).

Graf 3. Pomer šancí pre PERR a CRR v 104. týždni naprieč podskupinami



Vek a rasa

Vek

V placebom kontrolovaných štúdiách neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti u pacientov so SLE vo veku ≥ 65 rokov, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne alebo subkutánne, v porovnaní s celkovou populáciou; počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov (účinnosť bola hodnotená u 62 pacientov a bezpečnosť u 219 pacientov) však nie je dostatočný na to, aby sa stanovilo, či na liečbu odpovedajú inak ako mladší pacienti.

Pacienti černošského pôvodu

Do placebom kontrolovaných štúdií s Benlystou podávanou subkutánne bol zaradený príliš malý počet pacientov černošského pôvodu, aby bolo možné vyvodiť významné závery o vplyve rasy na klinické výsledky.

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

Pediatrická populácia

SLE

Subkutánna injekcia

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne pediatrickým pacientom vo veku 5 až < 18 rokov s aktívnym SLE je podporená populačným farmakokinetickým modelom a simuláciou, ktorá zahŕňa údaje z otvorenej farmakokinetickej štúdie u 25 pediatrických pacientov s aktívnym SLE, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne (200908) a zo štúdie u pediatrických pacientov s aktívnym SLE, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (PLUTO), ako je popísané nižšie (pozri časť 5.2).

Intravenózná infúzia

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 52-týždňovej štúdii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientov s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií ACR. Pacienti mali aktívny SLE, definovaný ako skóre SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitívne autoprotilátky pri skríningu, ako to bolo opísané v skúšaniach u dospelých. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby (štandardná liečba) SLE a použili sa u nich podobné inklúzne kritériá ako v štúdiách u dospelých. Pacienti, ktorí mali závažnú aktívnu lupusovú nefritídu, závažný aktívny lupus s postihnutím CNS, primárnu imunodeficienciu, deficienciu IgA alebo akútne alebo chronické infekcie vyžadujúce liečbu, boli zo štúdie vylúčení. Táto štúdia bola vykonaná v USA, Južnej Amerike, Európe a v Ázii. Medián veku pacientov bol 15 rokov (rozmedzie: 6 až 17 rokov). V skupine 5- až 11-ročných ($n = 13$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 13 a v skupine 12- až 17-ročných ($n = 79$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 20. Väčšina (94,6 %) pacientov bola ženského pohlavia. Štúdia nemala štatistickú silu na vykonanie štatistických porovnaní a všetky údaje sú deskriptívne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol Index SLE respondérov (SRI) v 52. týždni, ako to bolo opísané v skúšaniach s intravenóznou liekovou formou u dospelých. U pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, vyšší percentuálny podiel pediatrických pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI. Odpoveď na liečbu z hľadiska jednotlivých zložiek cieľového ukazovateľa sa zhodovala s odpoveďou na liečbu podľa SRI (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni u pediatrických pacientov

	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Odpoveď na liečbu¹		
Index SLE respondérov (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Zložky Indexu SLE respondérov		
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI o ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa indexu BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analýzy vylúčili akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie pre ktorúkoľvek zo zložiek (1 pre placebo).

U pacientov, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia, bol medián dňa v štúdii, kedy došlo k prvému závažnému vzplanutiu ochorenia, 150. deň v skupine s Benlystou a 113. deň v skupine s placebom. Závažné vzplanutia ochorenia boli pozorované u 17,0 % pacientov v skupine s Benlystou v porovnaní s 35,0 % pacientov v skupine s placebom počas 52 týždňov pozorovania (pozorovaný rozdiel medzi liečbami = 18,0 %; pomer rizík = 0,36, 95 % IS: 0,15; 0,86). Toto zistenie sa zhodovalo so zisteniami klinických skúšaní s intravenóznou liekovou formou u dospelých.

Podľa kritérií pre hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s juvenilným SLE vypracovaných Organizáciou pre medzinárodné klinické štúdie zamerané na detskú reumatológiu/Americkou reumatologickou spoločnosťou (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American*

College of Rheumatology, PRINTO/ACR) sa zlepšenie preukázalo u vyššieho percentuálneho podielu pediatrických pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Výskyt odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR v 52. týždni

	Percentuálny podiel pacientov s aspoň 50 % zlepšením v ktorýchkoľvek 2 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek		Percentuálny podiel pacientov s aspoň 30 % zlepšením v 3 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpoveď na liečbu, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdiel oproti placebu		25,38		25,33
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebu		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Päť zložiek odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR pozostávalo z percentuálnej zmeny v 52. týždni: v celkovom hodnotení rodičom (*Parent's Global Assessment*, Parent GA), v PGA, v skóre SELENA-SLEDAI, v proteinúrii stanovenej na základe 24-hodinového zberu moču a v skóre domény fyzického fungovania hodnotenej v rámci dotazníka PedsQL-GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; generická verzia dotazníka hodnotiaceho kvalitu života detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Benlysta naplnená v injekčnom pere sa podáva subkutánnou injekciou.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Štúdia u pacientov s lupusovou nefritídou

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 224 dospelých pacientov s lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti (0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 104 týždňov). U pacientov s lupusovou nefritídou, vzniknutou v dôsledku aktivity ochorenia v obličkách, bol klírens belimumabu spočiatku vyšší ako klírens belimumabu pozorovaný v štúdiách u pacientov so SLE; avšak po 24 týždňoch liečby a počas celého zvyšného obdobia liečby boli hodnoty klírensu a expozície belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospelých pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Na základe populačného farmakokinetického modelovania a simulácií sa predpokladá, že po subkutánnom podávaní belimumabu v dávke 200 mg raz za týždeň u dospelých s lupusovou nefritídou sú jeho priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave podobné tým, ktoré sú pozorované u dospelých s lupusovou nefritídou, ktorým je belimumab podávaný intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 4 týždne.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia: Farmakokinetické parametre subkutánne podávaného belimumabu sú založené na populačnej farmakokinetickej analýze 25 pacientov z fázy II farmakokinetickej štúdie u pediatrických pacientov so SLE, ktorí dostávali belimumab subkutánne, a fázy II štúdie u pediatrických pacientov so SLE, ktorí dostávali belimumab intravenózne. Po subkutánnom podaní 200 mg belimumabu pediatrickým pacientom vo veku od 5 do menej ako 18 rokov [raz týždenne (pacienti vážiaci ≥ 50 kg), každých 10 dní (pacienti vážiaci od 30 do < 50 kg) alebo každé 2 týždne (pacienti vážiaci od 15 do < 30 kg)] sa odhaduje, že priemerná koncentrácia belimumabu v stabilnom stave je podobná koncentrácii u dospelých jedincov so SLE po subkutánnom podaní 200 mg belimumabu raz týždenne a podobná koncentrácii u pediatrických jedincov so SLE po intravenóznom podaní 10 mg/kg telesnej hmotnosti belimumabu v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Simulované hodnoty geometrického priemeru C_{max} , C_{avg} , C_{min} a AUC (vypočítané za interval dávkovania) v stabilnom stave sú odhadované na 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ a 834 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich ≥ 50 kg, ktorí dostávajú belimumab raz týždenne, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ a 1 051 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich od 30 do < 50 kg, ktorí dostávajú belimumab každých 10 dní a 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ a 1438 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich od 15 do < 30 kg, ktorí dostávajú belimumab každé dva týždne.

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

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

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

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

Telesná hmotnosť/Index telesnej hmotnosti (BMI)

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

Vplyv telesnej hmotnosti na expozíciu belimumabu po subkutánnom podaní pediatrickým pacientom bol stanovený použitím populačného farmakokinetického modelu. Pediatrickí pacienti s nižšou telesnou hmotnosťou mali nižší klírens belimumabu a distribučný objem, čo malo za následok zvýšenú expozíciu. Aby sa zabezpečilo, že expozície belimumabu ostanú v rámci prijateľných hraníc a konzistentné v rámci rozsahu pediatrickej telesnej hmotnosti, pacientom s nižšou telesnou hmotnosťou bol belimumab podávaný s nižšou frekvenciou (pozri časť 4.2).

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

U pacientov so SLE, ktorí prešli z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne na subkutánny režim 200 mg, pričom prechod sa uskutočnil v intervale 1 až 4 týždňov, sa koncentrácie belimumabu v sére zistené pred podaním prvej subkutánnej dávky približovali výslednej minimálnej (trough) koncentrácii belimumabu v rovnovážnom stave dosiahnutej po subkutánnom podávaní (pozri časť 4.2). Na základe simulácií s využitím populačných farmakokinetických parametrov sa zistilo, že priemerné rovnovážne koncentrácie belimumabu dosiahnuté pri dávke 200 mg podávanej subkutánne raz za týždeň (u dospelých pacientov a u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a ≥ 50 kg), každých 10 dní (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 30 do < 50 kg) alebo každé 2 týždne (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 15 do < 30 kg) boli podobné tým, ktoré sa dosiahli pri dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne.

Lupusová nefritída

Na základe populačných farmakokinetických simulácií sa predpokladá, že 1 až 2 týždne po podaní prvých 2 intravenózných dávok sa u pacientov s lupusovou nefritídou, ktorí prechádzajú z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne na dávku 200 mg podávanú subkutánne raz za týždeň, dosiahnu podobné priemerné koncentrácie belimumabu v sére ako u pacientov, ktorým sa podáva 10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne raz za 4 týždne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Nálezy súvisiace s liečbou sa obmedzovali na očakávané reverzibilné zníženie počtu B-buniek u zvieracích matiek aj mláďat a reverzibilné zníženie hladín IgM u mláďat opíc. Po ukončení liečby sa počet B-buniek obnovil asi do 1 roka po pôrode u dospelých opíc a do 3 mesiacov života u mláďat.

opíc; hladiny IgM u mláďat vystavených účinku belimumabu *in utero* sa znormalizovali do 6 mesiacov veku.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginíniumchlorid
histidín
monohydrát histidíniumchloridu
polysorbát 80 (E 433)
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neznáme.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

Jednotlivé injekčné pero naplnené Benlystou sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C počas doby trvajúcej najviac 12 hodín. Injekčné pero sa musí chrániť pred svetlom a ak sa nepoužije v priebehu 12-hodinovej doby, musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/700/003	1 naplnené injekčné pero
EU/1/11/700/004	4 naplnené injekčné perá
EU/1/11/700/005	12 (3 x 4) naplnených injekčných pier (multibalenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekcia)

Číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6 a s osmolalitou 270 – 320 mOsm/kg..

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Benlysta je indikovaná v kombinácii so základnými imunosupresívnymi terapiami na liečbu dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

SLE

Odporúčaná dávka je 200 mg raz za týždeň, podaná subkutánne. Dávkovanie nie je založené na telesnej hmotnosti (pozri časť 5.2). Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Benlystou.

Lupusová nefritída

U pacientov, u ktorých sa začína liečba Benlystou z dôvodu aktívnej lupusovej nefritídy, je odporúčaná dávkovacia schéma 400 mg (dve 200 mg injekcie) raz za týždeň, celkovo 4 dávky, po ktorých nasleduje podávanie 200 mg raz za týždeň. U pacientov, u ktorých sa pokračuje v liečbe aktívnej lupusovej nefritídy Benlystou, je odporúčané dávkovanie 200 mg raz za týždeň. Benlysta sa má používať v kombinácii s kortikosteroidmi a mykofenolátom alebo cyklofosfamidom v indukčnej fáze liečby, alebo s mykofenolátom alebo azatioprínom v udržiavacej fáze liečby. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať.

Vynechané dávky

Ak sa dávka vynechá, odporúča sa podať ju čo najskôr, ako je to možné. Potom sa pacienti môžu vrátiť k podávaniu lieku vo zvyčajný deň, alebo začať novú schému odo dňa podania vynechanej dávky.

Zmena plánovaného dňa, v ktorom je liek podávaný

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

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

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

Lupusová nefritída

Ak pacient s lupusovou nefritídou prechádza z intravenózneho podávania Benlysty na subkutánne podávanie, odporúča sa, aby sa prvá dávka 200 mg subkutánnej injekcie podala 1 až 2 týždne po poslednej intravenózne dávke. Tento prechod sa môže uskutočniť v ktoromkoľvek čase po tom, ako pacient dostane prvé 2 intravenózne dávky (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Údaje týkajúce sa pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.1). U starších pacientov sa má Benlysta používať s opatrnosťou. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

SLE

U pacientov vo veku od 5 rokov do menej ako 18 rokov sa subkutánne podanie Benlysty naplnenou injekčnou striekačkou nehodnotilo a odporúča sa subkutánne podanie Benlysty naplneným injekčným perom. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie pre dávkovanie Benlysty v naplnenej injekčnej striekačke.

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne u detí vo veku menej ako 5 rokov alebo vážiach menej ako 15 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Lupusová nefritída

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Naplnená injekčná striekačka sa musí použiť len na subkutánnu injekciu. Odporúčané miesta podania injekcie sú brucho alebo stehno. Pacienti musia byť poučení, že keď sa injekcie podávajú do rovnakej oblasti, pre každú injekciu je potrebné použiť odlišné miesto vpichu; injekcie sa nesmú podať do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Keď sa 400 mg dávka podáva do rovnakého miesta, odporúča sa podať 2 jednotlivé 200 mg injekcie s odstupom aspoň 5 cm (približne 2 palce) medzi vpichmi.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

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

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

Súbežné použitie s liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek

Dostupné údaje nepodporujú súbežné podávanie rituximabu s Benlystou u pacientov so SLE (pozri časť 5.1). Je potrebná obozretnosť, ak sa Benlysta podáva súbežne s inou liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek.

Precitlivenosť

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

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

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

Infekcie

Mechanizmus účinku belimumabu môže zvýšiť riziko vzniku infekcií u dospelých a detí s lupusom vrátane oportúnnych infekcií a mladšie deti môžu byť vystavené zvýšenému riziku. V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt závažných infekcií v skupinách s Benlystou a v skupinách s placebom podobný; fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli častejšie u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Benlystou sa má zvážiť očkovanie proti pneumokokom. Liečba Benlystou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami (vrátane závažných chronických infekcií). Lekári musia byť obozretní a musia starostlivo posúdiť, či očakávané prínosy prevyšujú riziká, keď uvažujú o použití Benlysty u pacientov s rekurentnou infekciou v anamnéze. Lekári musia pacientov upozorniť, že ak u nich vzniknú príznaky infekcie, majú kontaktovať svojho lekára. Pacienti, u ktorých vznikne infekcia počas podstupovania liečby Benlystou, musia byť pozorne sledovaní a má sa starostlivo zvážiť prerušenie imunosupresívnej liečby vrátane Benlysty až do vymiznutia infekcie. Riziko použitia Benlysty u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou nie je známe.

Depresia a suicidálna

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky SJS a TEN a pozorne sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Benlysta sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna

liečba. Ak sa u pacienta po použití Benlysty vyvinie SJS alebo TEN, liečba Benlystou sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe SLE Benlystou bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári musia dávať zvlášť pozor na príznaky poukazujúce na PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky a prejavy). Pacienti majú byť sledovaní kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa príznakom alebo prejavom a ak sa takéto príznaky/prejavy vyskytnú, odoslanie pacienta k neurológovi a vhodné diagnostické postupy zamerané na PML sa musia zvážiť podľa klinickej indikácie. Ak je podozrenie na PML, imunosupresívna liečba vrátane Benlysty sa musí pozastaviť, až kým sa PML nevyhladí. Ak sa PML potvrdí, imunosupresívna liečba vrátane Benlysty musí byť ukončená.

Imunizácia

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

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje polysorbát 80 (pozri časť 2), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie v podmienkach *in vivo*. Tvorba niektorých enzýmov CYP450 je potlačená zvýšenými hladinami niektorých cytokínov počas chronického zápalu. Nie je známe, či by belimumab mohol byť nepriamym modulátorom takýchto cytokínov. Riziko nepriameho zníženia aktivity CYP belimumabom nie je možné vylúčiť. Po začatí alebo ukončení liečby

belimumabom sa zväži terapeutické monitorovanie pacientov, ktorí sú liečení substrátmi CYP s úzkym terapeutickým indexom, ktorých dávka je individuálne upravená (napr. warfarín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití Benlysty u gravidných žien. Okrem očakávaného farmakologického účinku, t. j. zníženie počtu B-buniek, sa v štúdiách na zvieratách vykonaných na opiciach nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Benlysta sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos neopodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť belimumabu u pacientov so SLE sa hodnotila v troch predregistračných placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou a v jednej následnej regionálnej placebom kontrolovannej štúdii s intravenóznou liekovou formou, v jednej placebom kontrolovannej štúdii so subkutánnou liekovou formou a v dvoch postmarketingových placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou; bezpečnosť u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa hodnotila v jednej placebom kontrolovannej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

Údaje uvedené nižšie v tabuľke zobrazujú expozíciu u 674 pacientov so SLE z troch predregistračných klinických štúdií a u 470 pacientov v následnej placebom kontrolovannej štúdii, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 52 týždňov), a u 556 pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne (200 mg raz za týždeň počas až 52 týždňov). Uvedené údaje o bezpečnosti

zahŕňajú u niektorých pacientov so SLE údaje získané po 52. týždni liečby. Údaje zobrazujú ďalšiu expozíciu u 224 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas až 104 týždňov). Zahrnuté sú aj údaje z hlásení získaných po uvedení lieku na trh.

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

Nežiaduce reakcie boli hlásené u 84 % pacientov liečených Benlystou a u 87 % pacientov liečených placebom. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia (u ≥ 5 % pacientov so SLE liečených Benlystou plus štandardnou liečbou a s výskytom o ≥ 1 % vyšším ako pri placebe) bola nazofaryngitída. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 7 % u pacientov liečených Benlystou a 8 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (u > 5 % pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou liečených Benlystou plus štandardnou liečbou) boli infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest a pásový opar. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 12,9 % u pacientov liečených Benlystou a 12,9 % u pacientov liečených placebom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) boli hlásené v súvislosti s liečbou Benlystou (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

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

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Neznáme	nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy ¹	Veľmi časté	Bakteriálne infekcie, napr. bronchitída, infekcia močových ciest
	Časté	Vírusová gastroenteritída, faryngitída, nazofaryngitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti ²
	Menej časté	Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu
Psychické poruchy	Časté	Depresia
	Menej časté	Samovražedné správanie, samovražedné predstavy
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Reakcie v mieste vpichu ³ , urtikária, vyrážka
	Menej časté	Angioedém
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie ² , pyrexia

¹ Ďalšie informácie, pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4 „Infekcie“.

² „Reakcie z precitlivenosti“ pokrývajú skupinu výrazov vrátane anafylaxie a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi hypotenziu, angioedém, urtikáriu alebo iný typ vyrážky, pruritus a dyspnoe. „Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie“ pokrývajú skupinu výrazov a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi bradykardiu, myalgiu, bolesť hlavy, vyrážku, urtikáriu, pyrexiu, hypotenziu, hypertenziu, závraty a artralgiu. Vzhľadom na prekrývanie prejavov a príznakov nie je možné vo všetkých prípadoch odlíšiť reakcie z precitlivenosti od systémových reakcií na infúziu alebo injekciu.

³ Týka sa len subkutánnej liekovej formy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie pochádzajú zo súhrnu troch predregistračných klinických štúdií s intravenóznou liekovou formou (iba dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti) a z klinickej štúdie so subkutánnou liekovou formou. „Infekcie“ a „Psychické poruchy“ zahŕňajú aj údaje z postmarketingovej štúdie.

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

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

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

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

Pre informácie o infekciách pozorovaných u pediatrických pacientov so SLE pozri časť *Pediatrická populácia* nižšie.

V štúdiu u pacientov s lupusovou nefritídou dostávali pacienti základnú štandardnú liečbu (pozri časť 5.1) a celkový výskyt infekcií bol 82 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní so 76 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažné infekcie sa vyskytli u 13,8 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta a u 17,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie sa vyskytli u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, 52-týždňovej postmarketingovej štúdiu bezpečnosti u pacientov so SLE (BEL115467), ktorá hodnotila úmrtnosť a špecifické nežiaduce udalosti u dospelých, sa závažné infekcie vyskytli u 3,7 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne), v porovnaní so 4,1 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli u 0,45 % (9/2 002) pacientov liečených Benlystou v porovnaní s 0,15 % (3/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo, zatiaľ čo celková úmrtnosť bola 0,50 % (10/2 002) v porovnaní s 0,40 % (8/2 001) v uvedenom poradí. Väčšina fatálnych infekcií bola pozorovaná počas prvých 20 týždňov liečby Benlystou.

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

V postmarketingovej štúdiu u pacientov so SLE boli závažné psychické udalosti hlásené u 1,0 % (20/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,3 % (6/2 001) pacientov, ktorým

bolo podávané placebo. Závažná depresia bola hlásená u 0,3 % (7/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u < 0,1 % (1/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Celkový výskyt závažných samovražedných myšlienok alebo závažného samovražedného správania alebo sebapoškodenia bez pokusu o samovraždu bol 0,7 % (15/2 002) u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a 0,2 % (5/2 001) v skupine s placebom. Samovražda nebola hlásená ani v jednej skupine.

Z vyššie uvedených štúdií s intravenóznou liekovou formou u pacientov so SLE neboli vylúčení pacienti s psychickými poruchami v anamnéze.

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

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

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

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou a na jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

V 52-týždňovej otvorenej štúdii, v ktorej bola 25 pediatrickým pacientom (vo veku 10 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta subkutánne pri porovnateľnej expozícii s dospelými (200 mg pri stanovenom dávkovacom intervale na základe telesnej hmotnosti, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), bol bezpečnostný profil u pediatrických pacientov, ktorí dostávali Benlystu subkutánne v súlade so známym bezpečnostným profilom pre belimumab.

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bola 53 pacientom (vo veku 6 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne v 0., 14., 28. deň a následne každých 28 dní, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), neboli v pediatrickej populácii 12-ročných a starších (n = 43) pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Údaje o bezpečnosti u detí mladších ako 12 rokov (n = 10) sú obmedzené.

Infekcie

Skupina 5- až 11-ročných: infekcie boli hlásené u 8/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 1/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 2/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.4).

Skupina 12- až 17-ročných: infekcie boli hlásené u 22/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 25/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 3/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo. V predĺženej fáze s otvorenou liečbou sa zaznamenala jedna fatálna infekcia u pacienta, ktorému bola podávaná Benlysta intravenózne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Benlysta významne znížila počet cirkulujúcich celkových, prechodných a naivných B-buniek a B-buniek prítomných pri SLE, ako aj plazmatických buniek v 52. týždni. Pokles počtu naivných a prechodných B-buniek, ako aj podskupiny B-buniek prítomnej pri SLE sa pozoroval už v 8. týždni.

Počet pamäťových buniek sa najprv zvýšil a do 52. týždňa pomaly klesal smerom k východiskovým hladinám.

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

U pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa po liečbe Benlystou (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne) alebo placebom pozoroval vzostup hladín IgG v sére, ktorý sa spájal so znížením proteinúrie. V porovnaní s placebom sa v skupine s Benlystou pozorovali menšie vzostupy hladín IgG v sére, čo sa očakávalo vzhľadom na známy mechanizmus účinku belimumabu. V 104. týždni bol medián percentuálneho vzostupu hladiny IgG v porovnaní s východiskovou hladinou na úrovni 17 % pri Benlyste a 37 % pri placebe. Pozorované poklesy hladín autoprotilátok, vzostupy hladín komplementu a poklesy počtu cirkulujúcich celkových B-buniek a podskupín B-buniek sa zhodovali s pozorovaniami v štúdiách u pacientov so SLE.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u pediatrických pacientov so SLE (vo veku 6 až 17 rokov) a v jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou u pediatrických pacientov so SLE (vo veku 10 až 17 rokov) sa farmakodynamická odpoveď zhodovala s údajmi získanými u dospelých (pozri časť 4.2).

Imunogenita

V štúdii so subkutánnou liekovou formou, v ktorej sa testovali vzorky séra od viac ako 550 dospelých pacientov so SLE, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu počas liečby subkutánne podávaným belimumabom v dávke 200 mg ani po nej. V štúdii u pacientov s lupusovou nefritídou, v ktorej bola 224 dospelým pacientom Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u 6- až 17-ročných pediatrických pacientov (n = 53) so SLE a v jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou u 10- až 17-ročných pediatrických pacientov (n = 25) so SLE sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti belimumabu (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

SLE

Subkutánná injekcia

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

tejto štúdií, ak mali závažný aktívny lupus s postihnutím centrálného nervového systému alebo závažnú aktívnu lupusovú nefritídu.

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

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

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

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

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

Tabuľka 1. Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni

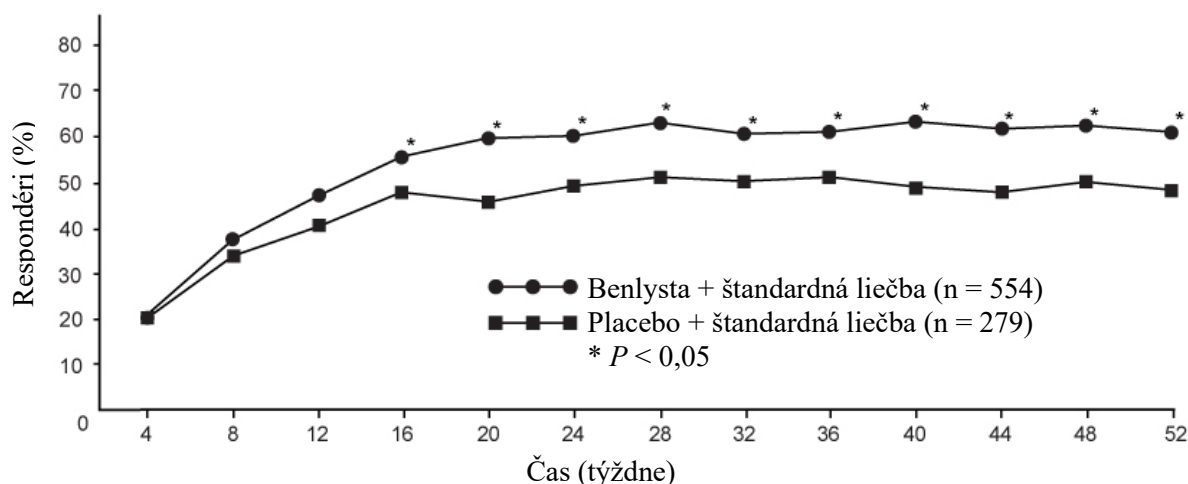
Odpoveď na liečbu ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg raz za týždeň (n = 554)
Index SLE respondérov	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Pozorovaný rozdiel oproti placebu		12,98 %
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebu		1,68 (1,25; 2,25)
Zložky Indexu SLE respondérov		
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI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

¹ Analýzy vylúčili akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie pre ktorúkoľvek zo zložiek (1 pre placebo; 2 pre Benlystu).

² Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu.

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

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



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

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

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

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

V ďalšej, predtým identifikovanej skupine so sérologicky potvrdenou aktivitou ochorenia, t. j. u pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie nízke hladiny komplementu a pozitívne

anti-dsDNA protilátky, sa tiež preukázala väčšia relatívna odpoveď na liečbu; výsledky týkajúce sa tejto konkrétnej skupiny pacientov s vyššou aktivitou ochorenia, pozri tabuľku 2.

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

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

¹ Analýza výskytu odpovede na liečbu podľa SRI v 52. týždni vylúčila akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie (2 pre Benlystu).

² U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali dávku prednizónu > 7,5 mg/deň.

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty v kombinácii s jedným cyklom rituximabu sa skúmala v 104-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III, zahŕňajúcej 292 pacientov (BLISS-BELIEVE). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel jedincov so stavom kontroly ochorenia definovaným ako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosiahnutým bez imunosupresív a s kortikosteroidmi v dávke ekvivalentnej prednizónu ≤ 5 mg/deň v 52. týždni. Toto bolo dosiahnuté u 19,4 % (n = 28/144) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom a u 16,7 % (n = 12/72) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s placebom (pomer šancí 1,27; 95 % IS: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyššia frekvencia nežiaducich udalostí (91,7 % oproti 87,5 %), závažných nežiaducich udalostí (22,2 % oproti 13,9 %) a závažných infekcií (9,0 % oproti 2,8 %) bola

pozorovaná u pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom v porovnaní s Benlystou v kombinácii s placebom.

Lupusová nefritída

Subkutánna injekcia

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty 200 mg podávanej subkutánne pacientom s aktívnou lupusovou nefritídou je založená na údajoch pochádzajúcich z intravenózneho podávania Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti a farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Zo štúdie so subkutánnou liekovou formou u pacientov so SLE, opísanej vyššie, boli vylúčení pacienti, ktorí mali závažnú formu aktívnej lupusovej nefritídy; avšak 12 % pacientov malo pri zaradení do štúdie postihnutie obličiek (na základe hodnotenia skóre SELENA-SLEDAI). Nasledujúca štúdia bola vykonaná u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou.

Intravenózna infúzia

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní sa hodnotila v 104-týždňovej randomizovanej (1:1), dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy III (BEL114054) u 448 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou. Pacienti mali klinickú diagnózu SLE podľa klasifikačných kritérií ACR, biopsicky potvrdenú lupusovú nefritídu triedy III, IV a/alebo V a pri skríningu mali aktívne ochorenie obličiek vyžadujúce štandardnú liečbu. Štandardná liečba zahŕňala kortikosteroidy, 0 až 3 intravenózne podania metylprednizónu (500 až 1 000 mg na jedno podanie), po ktorých nasledovalo perorálne podávanie prednizónu 0,5 až 1 mg/kg/deň, pričom celková denná dávka bola ≤ 60 mg/deň a postupne bola znížená na ≤ 10 mg/deň do 24. týždňa, spolu:

- s mofetil-mykofenolátom 1 až 3 g/deň perorálne alebo s mykofenolanom sodným 720 až 2 160 mg/deň perorálne v indukčnej a udržiavacej fáze liečby alebo
- s cyklofosfamidom 500 mg intravenózne raz za 2 týždne, celkovo 6 infúzií, v indukčnej fáze liečby, po ktorých nasledovalo perorálne podávanie azatioprínu v cieľovej dávke 2 mg/kg/deň v udržiavacej fáze liečby.

Táto štúdia bola vykonaná v Ázii, Severnej Amerike, Južnej Amerike a v Európe. Medián veku pacientov bol 31 rokov (rozmedzie: 18 až 77 rokov); väčšinu (88 %) tvorili ženy.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola renálna odpoveď pre primárnu účinnosť (*Primary Efficacy Renal Response*, PERR) v 104. týždni definovaná ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdená opakovaným vyšetrením v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: pomer bielkoviny/kreatinínu v moči (*urinary protein:creatinine ratio*, uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.

Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali:

- Úplnú renálnu odpoveď (*Complete Renal Response*, CRR) definovanú ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdenú opakovaným meraním v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.
- PERR v 52. týždni.
- Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia (udalosť súvisiaca s obličkami bola definovaná ako prvá udalosť, ktorou mohlo byť ochorenie obličiek v konečnom štádiu, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, zhoršenie funkcie obličiek [definované ako zvýšená proteinúria a/alebo porucha funkcie obličiek] alebo podanie zakázanej liečby v súvislosti s ochorením obličiek).

V prípade cieľových ukazovateľov PERR a CRR musela byť dávka kortikosteroidov znížená na ≤ 10 mg/deň od 24. týždňa, aby sa pacient považoval za respondéra. V prípade týchto cieľových

ukazovateľov sa pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu, ktorým bol podaný zakázaný liek alebo ktorí predčasne ukončili účasť na štúdiu, nepovažovali za respondérov.

Podiel pacientov, ktorí dosiahli PERR v 104. týždni, bol významne vyšší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo. Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele tiež preukázali významné zlepšenie pri Benlyste v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s lupusovou nefritídou

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdiel oproti placebu	Pomer šanci/rizík oproti placebu (95 % IS)	P-hodnota
PERR v 104. týždni¹ Respondéri	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Zložky PERR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR v 104. týždni¹ Respondéri	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Zložky CRR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR v 52. týždni¹ Respondéri	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo do úmrtia¹ Percento pacientov s udalosťou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Čas do udalosti [pomer rizík (95 % IS)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR v 104. týždni bola hodnotená v primárnej analýze účinnosti; CRR v 104. týždni, PERR v 52. týždni a čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia boli zahrnuté vo vopred špecifikovanej testovacej hierarchii.

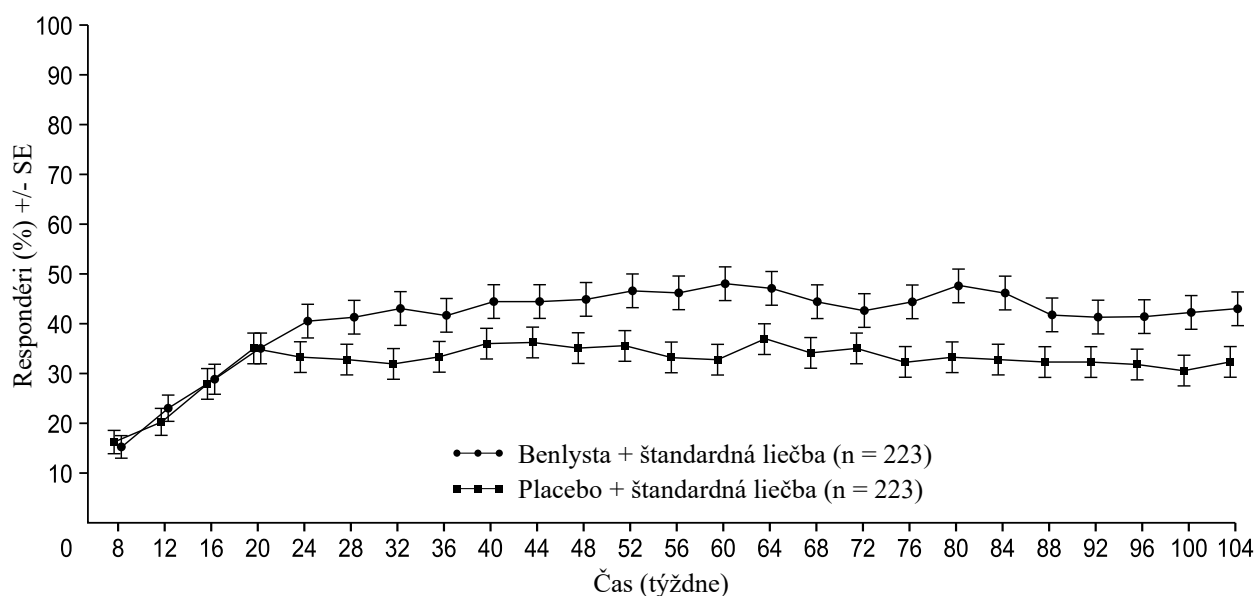
² Keď boli z analýzy vylúčené úmrtia (1 pri Benlyste; 2 pri placebe), percento pacientov s udalosťou súvisiacou s obličkami bolo 15,2 % pri Benlyste v porovnaní s 27,4 % pri placebe (HR = 0,51; 95 % IS: 0,34; 0,78).

³ Zlyhanie liečby: Pacienti, ktorí užili protokolom zakázaný liek.

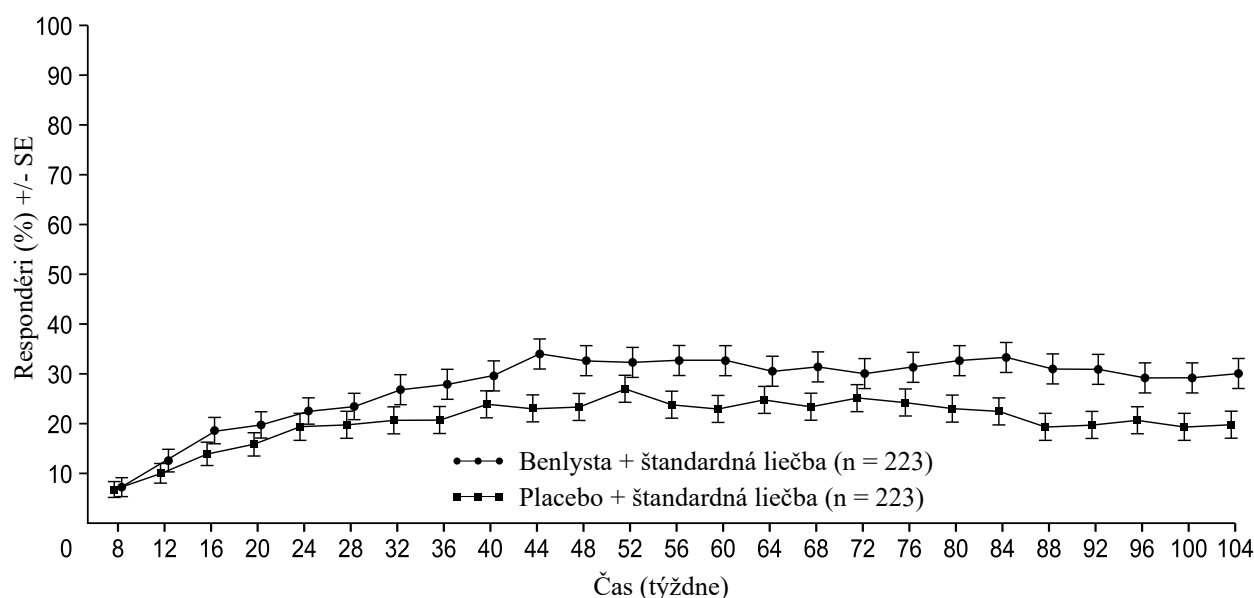
Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo PERR počnúc 24. týždňom v porovnaní s placebom a tento rozdiel medzi liečbami sa udržal až do 104. týždňa. Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo CRR v porovnaní s placebom počnúc 12. týždňom a tento numerický rozdiel sa udržal až do 104. týždňa (graf 2).

Graf 2. Výskyt odpovede na liečbu u dospelých s lupusovou nefritídou podľa návštevy

Renálna odpoveď pre primárnu účinnosť (PERR)

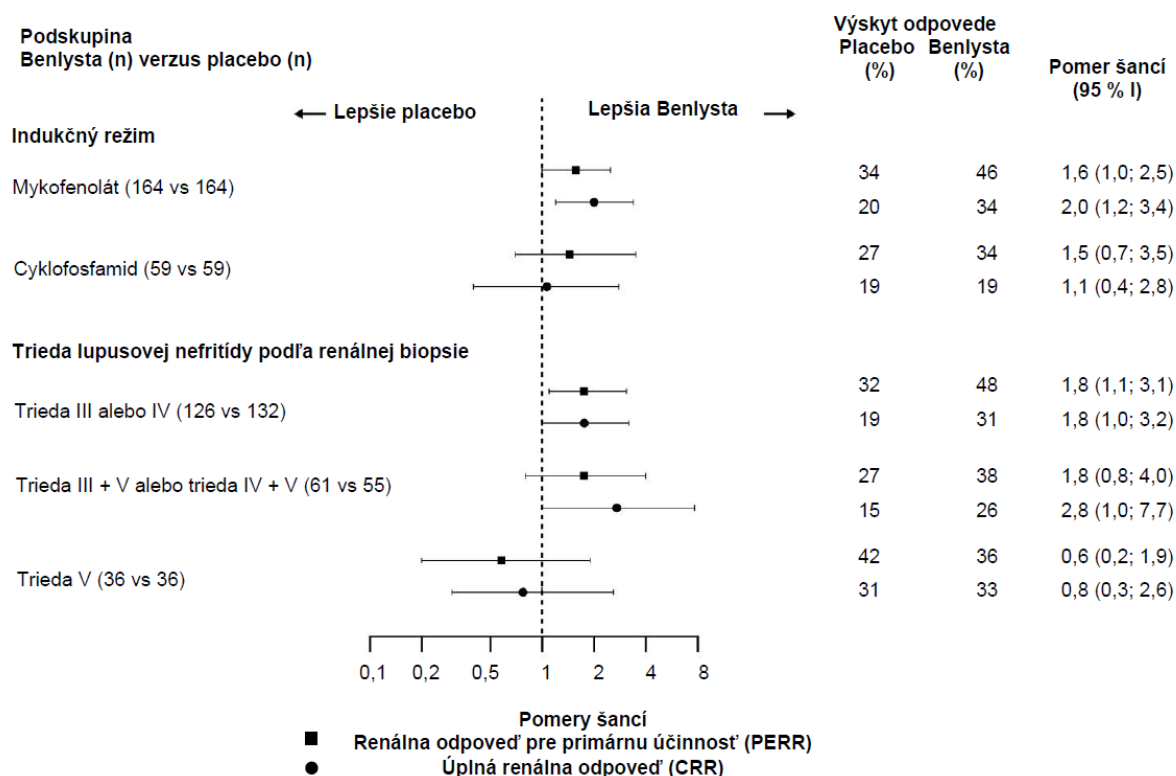


Úplná renálna odpoveď (CRR)



V deskriptívnych analýzach podskupín boli kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti (PERR a CRR) skúmané podľa indukčného režimu (mykofenolát alebo cyklofosfamid) a triedy lupusovej nefritídy podľa renálnej biopsie (trieda III alebo IV, trieda III + V, alebo trieda IV + V, alebo trieda V) (graf 3).

Graf 3. Pomer šancí pre PERR a CRR v 104. týždni naprieč podskupinami



Vek a rasa

Vek

V placebom kontrolovaných štúdiách neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti u pacientov so SLE vo veku ≥ 65 rokov, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne alebo subkutánne, v porovnaní s celkovou populáciou; počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov (účinnosť bola hodnotená u 62 pacientov a bezpečnosť u 219 pacientov) však nie je dostatočný na to, aby sa stanovilo, či na liečbu odpovedajú inak ako mladší pacienti.

Pacienti černošského pôvodu

Do placebom kontrolovaných štúdií s Benlystou podávanou subkutánne bol zaradený príliš malý počet pacientov černošského pôvodu, aby bolo možné vyvodiť významné závery o vplyve rasy na klinické výsledky.

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

Pediatrická populácia

SLE

Subkutánna injekcia

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke nebola hodnotená u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2). Pre Benlystu 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere je bezpečnosť a účinnosť Benlysty podávanej subkutánne pediatrickým pacientom vo veku 5 až < 18 rokov s aktívnym SLE je podporená populačným farmakokinetickým modelom a simuláciou, ktorá zahŕňa údaje z otvorenej farmakokinetickej štúdie u 25 pediatrických pacientov s aktívnym SLE, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne (200908) a zo štúdie u pediatrických pacientov s aktívnym SLE, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (PLUTO), ako je popísané nižšie (pozri časť 5.2).

Intravenózna infúzia

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 52-týždňovej štúdii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientov s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií ACR. Pacienti mali aktívny SLE, definovaný ako skóre SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitívne autoprotilátky pri skríningu, ako to bolo opísané v skúšaniach u dospelých. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby (štandardná liečba) SLE a použili sa u nich podobné inklúzne kritériá ako v štúdiách u dospelých. Pacienti, ktorí mali závažnú aktívnu lupusovú nefritídu, závažný aktívny lupus s postihnutím CNS, primárnu imunodeficienciu, deficienciu IgA alebo akútne alebo chronické infekcie vyžadujúce liečbu, boli zo štúdie vylúčení. Táto štúdia bola vykonaná v USA, Južnej Amerike, Európe a v Ázii. Medián veku pacientov bol 15 rokov (rozmedzie: 6 až 17 rokov). V skupine 5- až 11-ročných ($n = 13$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 13 a v skupine 12- až 17-ročných ($n = 79$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 20. Väčšina (94,6 %) pacientov bola ženského pohlavia. Štúdia nemala štatistickú silu na vykonanie štatistických porovnaní a všetky údaje sú deskriptívne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol Index SLE respondérov (SRI) v 52. týždni, ako to bolo opísané v skúšaniach s intravenóznou liekovou formou u dospelých. U pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, vyšší percentuálny podiel pediatrických pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI. Odpoveď na liečbu z hľadiska jednotlivých zložiek cieľového ukazovateľa sa zhodovala s odpoveďou na liečbu podľa SRI (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni u pediatrických pacientov

	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Odpoveď na liečbu¹		
Index SLE respondérov (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Zložky Indexu SLE respondérov		
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI o ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa indexu BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Pomer šanci (95 % IS) oproti placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analýzy vylúčili akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie pre ktorúkoľvek zo zložiek (1 pre placebo).

U pacientov, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia, bol medián dňa v štúdii, kedy došlo k prvému závažnému vzplanutiu ochorenia, 150. deň v skupine s Benlystou a 113. deň v skupine s placebom. Závažné vzplanutia ochorenia boli pozorované u 17,0 % pacientov v skupine s Benlystou v porovnaní s 35,0 % pacientov v skupine s placebom počas 52 týždňov pozorovania (pozorovaný rozdiel medzi liečbami = 18,0 %; pomer rizík = 0,36, 95 % IS: 0,15; 0,86). Toto zistenie sa zhodovalo so zisteniami klinických skúšaní s intravenóznou liekovou formou u dospelých.

Podľa kritérií pre hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s juvenilným SLE vypracovaných Organizáciou pre medzinárodné klinické štúdie zamerané na detskú reumatológiu/Americkou

reumatologickou spoločnosťou (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*, PRINTO/ACR) sa zlepšenie preukázalo u vyššieho percentuálneho podielu pediatrických pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Výskyt odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR v 52. týždni

	Percentuálny podiel pacientov s aspoň 50 % zlepšením v ktorýchkoľvek 2 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek		Percentuálny podiel pacientov s aspoň 30 % zlepšením v 3 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpoveď na liečbu, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdiel oproti placebu		25,38		25,33
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebu		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Päť zložiek odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR pozostávalo z percentuálnej zmeny v 52. týždni: v celkovom hodnotení rodičom (*Parent's Global Assessment*, Parent GA), v PGA, v skóre SELENA-SLEDAI, v proteinúrii stanovenej na základe 24-hodinového zberu moču a v skóre domény fyzického fungovania hodnotenej v rámci dotazníka PedsQL-GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; generická verzia dotazníka hodnotiaceho kvalitu života detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Benlysta naplnená v injekčnej striekačke sa podáva subkutánnou injekciou.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Štúdia u pacientov s lupusovou nefritídou

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 224 dospelých pacientov s lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti (0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 104 týždňov). U pacientov s lupusovou nefritídou, vzniknutou v dôsledku aktivity ochorenia v obličkách, bol klírens belimumabu spočiatku vyšší ako klírens belimumabu pozorovaný v štúdiách u pacientov so SLE; avšak po 24 týždňoch liečby a počas celého zvyšného obdobia liečby boli hodnoty klírnsu a expozície belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospelých pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Na základe populačného farmakokinetického modelovania a simulácií sa predpokladá, že po subkutánnom podávaní belimumabu v dávke 200 mg raz za týždeň u dospelých s lupusovou nefritídou sú jeho priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave podobné tým, ktoré sú pozorované u dospelých s lupusovou nefritídou, ktorým je belimumab podávaný intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 4 týždne.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia: Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke nebola hodnotená u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2). Pre Benlystu 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere sú farmakokinetické parametre subkutánne podávaného belimumabu založené na populačnej farmakokinetickej analýze 25 pacientov z fázy II farmakokinetickej štúdie u pediatrických pacientov so SLE, ktorí dostávali belimumab subkutánne, a fázy II štúdie u pediatrických pacientov so SLE, ktorí dostávali belimumab intravenózne. Po subkutánnom podaní 200 mg belimumabu pediatrickým pacientom vo veku od 5 do menej ako 18 rokov [raz týždenne (pacienti vážiaci ≥ 50 kg), každých 10 dní (pacienti vážiaci od 30 do < 50 kg) alebo každé 2 týždne (pacienti vážiaci od 15 do < 30 kg)] sa odhaduje, že priemerná koncentrácia belimumabu v stabilnom stave je podobná koncentrácii u dospelých jedincov so SLE po subkutánnom podaní 200 mg belimumabu raz týždenne a podobná koncentrácii u pediatrických jedincov so SLE po intravenóznom podaní 10 mg/kg telesnej hmotnosti belimumabu v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Simulované hodnoty geometrického priemeru C_{max} , C_{avg} , C_{min} a AUC (vypočítané za interval dávkovania) v stabilnom stave sú odhadované na 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ a 834 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich ≥ 50 kg, ktorí dostávajú belimumab raz týždenne, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ a 1 051 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich od 30 do < 50 kg, ktorí dostávajú belimumab každých 10 dní a 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ a 1438 deň $\cdot\mu\text{g/ml}$ pre pediatrických pacientov vážiacich od 15 do < 30 kg, ktorí dostávajú belimumab každé dva týždne.

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

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

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

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

Telesná hmotnosť/Index telesnej hmotnosti (BMI)

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

Vplyv telesnej hmotnosti na expozíciu belimumabu po subkutánnom podaní pediatrickým pacientom bol stanovený použitím populačného farmakokinetického modelu. Pediatrickí pacienti s nižšou telesnou hmotnosťou mali nižší klírens belimumabu a distribučný objem, čo malo za následok zvýšenú expozíciu. Aby sa zabezpečilo, že expozície belimumabu ostanú v rámci prijateľných hraníc a konzistentné v rámci rozsahu pediatrickej telesnej hmotnosti, pacientom s nižšou telesnou hmotnosťou bol belimumab podávaný s nižšou frekvenciou (pozri časť 4.2).

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

U pacientov so SLE, ktorí prešli z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne na subkutánny 200 mg režim, pričom prechod sa uskutočnil v intervale 1 až 4 týždňov, sa koncentrácie belimumabu v sére zistené pred podaním prvej subkutánnej dávky približovali výslednej minimálnej (trough) koncentrácii belimumabu v rovnovážnom stave dosiahnutej po subkutánnom podávaní (pozri časť 4.2). Na základe simulácií s využitím populačných farmakokinetických parametrov sa zistilo, že priemerné rovnovážne koncentrácie belimumabu dosiahnuté pri dávke 200 mg podávanej subkutánne raz za týždeň (u dospelých pacientov a u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a ≥ 50 kg), každých 10 dní (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 30 do < 50 kg) alebo každé 2 týždne (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 15 do < 30 kg) boli podobné tým, ktoré sa dosiahli pri dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne.

Lupusová nefritída

Na základe populačných farmakokinetických simulácií sa predpokladá, že 1 až 2 týždne po podaní prvých 2 intravenózných dávok sa u pacientov s lupusovou nefritídou, ktorí prechádzajú z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne na dávku 200 mg podávanú subkutánne raz za týždeň, dosiahnu podobné priemerné koncentrácie belimumabu v sére ako u pacientov, ktorým sa podáva 10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne raz za 4 týždne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginíniumchlorid
histidín
monohydrát histidíniumchloridu
polysorbát 80 (E 433)
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neznáme.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá injekčná striekačka naplnená Benlystou sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C počas doby trvajúcej najviac 12 hodín. Naplnená injekčná striekačka sa musí chrániť pred svetlom a ak sa nepoužije v priebehu 12-hodinovej doby, musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/700/006 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/11/700/007 4 naplnené injekčné striekačky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát.

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Belimumab je ľudská, monoklonálna protilátka IgG1 λ vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej línii (NS0).

Pomocná látka so známym účinkom

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až šedobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Benlysta je indikovaná ako prídavná liečba pacientom vo veku 5 rokov a starším s aktívnym systémovým lupusom erythematosus (SLE) s pozitívou autoprotilátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitívita anti-dsDNA protilátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe (pozri časť 5.1).

Benlysta je indikovaná v kombinácii so základnými imunosupresívnymi terapiami na liečbu dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou (pozri časti 4.2 a 5.1)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Benlystou má začať a viesť kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s diagnostikovaním a liečbou SLE. Infúzie Benlysty musí podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vyškolený na podávanie infúznej liečby.

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

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

Dávkovanie

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

U pacientov so SLE alebo s aktívnou lupusovou nefritídou je odporúčaná dávkovacia schéma Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať.

U pacientov so SLE sa má zvážiť ukončenie liečby Benlystou, ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia.

U pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa má Benlysta používať v kombinácii s kortikosteroidmi a mykofenolátom alebo cyklofosfamidom v indukčnej fáze liečby, alebo s mykofenolátom alebo azatioprínom v udržiavacej fáze liečby.

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

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

Lupusová nefritída

Ak pacient s lupusovou nefritídou prechádza z intravenózneho podávania Benlysty na subkutánne podávanie, odporúča sa, aby sa prvá dávka 200 mg subkutánnej injekcie podala 1 až 2 týždne po poslednej intravenózne dávke. Tento prechod sa môže uskutočniť v ktoromkoľvek čase po tom, ako pacient dostane prvé 2 intravenózne dávky (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Údaje týkajúce sa pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.1). U starších pacientov sa má Benlysta používať s opatrnosťou. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

SLE

Odporúčaná dávkovacia schéma Benlysty pre deti vo veku 5 rokov a staršie je 10 mg/kg telesnej hmotnosti v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podávanej Benlysty u detí vo veku menej ako 5 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Lupusová nefritída

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne podávanej Benlysty u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

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

Benlysta sa musí podávať infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Benlysta sa nesmie podať formou intravenózneho bolusu.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

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

- závažnom aktívnom lupuse s postihnutím centrálného nervového systému (pozri časť 5.1)
- HIV
- hepatitíde B alebo C v anamnéze alebo v súčasnosti

- hypogamaglobulinémii (IgG < 400 mg/dl) alebo deficiencii IgA (IgA < 10 mg/dl)
- transplantácii životne dôležitého orgánu alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek/kostnej drene alebo transplantácii obličky v anamnéze.

Súbežné použitie s liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek

Dostupné údaje nepodporujú súbežné podávanie rituximabu s Benlystou u pacientov so SLE (pozri časť 5.1). Je potrebná obozretnosť, ak sa Benlysta podáva súbežne s inou liečbou zameranou na ovplyvnenie B-buniek.

Reakcie na infúziu a precitlivosť

Podanie Benlysty môže mať za následok reakcie z precitlivosti a reakcie na infúziu, ktoré môžu byť závažné a fatálne. V prípade závažnej reakcie sa musí podávanie Benlysty prerušiť a podať náležitá medikamentózna liečba (pozri časť 4.2). Riziko vzniku reakcií z precitlivosti je najväčšie pri prvých dvoch infúziách; toto riziko sa však musí vziať do úvahy pri každej podanej infúzii. Pacienti, ktorí majú v anamnéze alergie na viaceré lieky alebo významnú precitlivosť, môžu byť vystavení zvýšenému riziku.

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

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

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

Infekcie

Mechanizmus účinku belimumabu môže zvýšiť riziko vzniku infekcií u dospelých a detí s lupusom vrátane oportúnnych infekcií a mladšie deti môžu mať zvýšené riziko. V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt závažných infekcií v skupinách s Benlystou a v skupinách s placebom podobný; fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli častejšie u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Benlystou sa má zvážiť očkovanie proti pneumokokom. Liečba Benlystou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami (vrátane závažných chronických infekcií). Lekári musia byť obozretní a musia starostlivo posúdiť, či očakávané prínosy prevyšujú riziká, keď uvažujú o použití Benlysty u pacientov s rekurentnou infekciou v anamnéze. Lekári majú pacientov upozorniť, že ak u nich vzniknú príznaky infekcie, majú kontaktovať svojho lekára. Pacienti, u ktorých vznikne infekcia počas podstupovania liečby Benlystou, musia byť pozorne sledovaní a má sa starostlivo

zvážiť prerušenie imunosupresívnej liečby vrátane Benlysty až do vymiznutia infekcie. Riziko použitia Benlysty u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou nie je známe.

Depresia a suicidalita

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky SJS a TEN a pozorne sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Benlysta sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta po použití Benlysty vyvinie SJS alebo TEN, liečba Benlystou sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe SLE Benlystou bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári musia dávať zvlášť pozor na príznaky poukazujúce na PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky a prejavy). Pacienti majú byť sledovaní kvôli akýmkoľvek novým alebo zhoršujúcim sa príznakom alebo prejavom a ak sa takéto príznaky/prejavy vyskytnú, odoslanie pacienta k neurológovi a vhodné diagnostické postupy zamerané na PML sa musia zvážiť podľa klinickej indikácie. Ak je podozrenie na PML, imunosupresívna liečba vrátane Benlysty sa musí pozastaviť, až kým sa PML nevylúči. Ak sa PML potvrdí, imunosupresívna liečba vrátane Benlysty musí byť ukončená.

Imunizácia

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

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Imunomodulačné lieky vrátane Benlysty môžu zvýšiť riziko malignity. Odporúča sa obozretnosť, keď sa uvažuje o liečbe Benlystou u pacientov s malignitou v anamnéze, alebo keď sa uvažuje o pokračovaní v liečbe u pacientov, u ktorých vznikne malignita. Pacienti s malígnym nádorom

vyskytujúcim sa v priebehu uplynulých 5 rokov neboli sledovaní, s výnimkou pacientov s bazocelulárnym alebo skvamocelulárnym karcinómom kože, alebo s karcinómom krčka maternice, ktorý bol úplne excidovaný alebo adekvátne liečený.

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje polysorbát 80 (pozri časť 2), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Keďže Benlysta prášok na infúzny koncentrát sa však rozpúšťa v roztoku na infúziu, ktorý obsahuje sodík, je potrebné to zohľadniť u pacientov, ktorí sú na kontrolovanej sodíkovej diéte (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití Benlysty u gravidných žien. Okrem očakávaného farmakologického účinku, t. j. zníženie počtu B-buniek, sa v štúdiách na zvieratách vykonaných na opiciach nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Benlysta sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos neopodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých

Bezpečnosť belimumabu u pacientov so SLE sa hodnotila v troch predregistračných placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou a v jednej následnej regionálnej placebom kontrolovanej štúdii s intravenóznou liekovou formou, v jednej placebom kontrolovanej štúdii so subkutánnou liekovou formou a v dvoch postmarketingových placebom kontrolovaných štúdiách s intravenóznou liekovou formou; bezpečnosť u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa hodnotila v jednej placebom kontrolovanej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

Údaje uvedené nižšie v tabuľke zobrazujú expozíciu u 674 pacientov so SLE z troch predregistračných klinických štúdií a u 470 pacientov z následnej placebom kontrolovanej štúdie, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas 52 týždňov), a u 556 pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná subkutánne (200 mg raz za týždeň počas až 52 týždňov). Uvedené údaje o bezpečnosti zahŕňajú u niektorých pacientov so SLE údaje získané po 52. týždni liečby. Údaje zobrazujú ďalšiu expozíciu u 224 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne (10 mg/kg telesnej hmotnosti počas až 104 týždňov). Zahrnuté sú aj údaje z hlásení získaných po uvedení lieku na trh.

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

Nežiaduce reakcie boli hlásené u 84 % pacientov liečených Benlystou a u 87 % pacientov liečených placebom. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia (u ≥ 5 % pacientov so SLE liečených Benlystou plus štandardnou liečbou a s výskytom o ≥ 1 % vyšším ako pri placebe) bola nazofaryngitída. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 7 % u pacientov liečených Benlystou a 8 % u pacientov liečených placebom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (u > 5 % pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou liečených Benlystou plus štandardnou liečbou) boli infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest a pásový opar. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli nežiaducim reakciám, bol 12,9 % u pacientov liečených Benlystou a 12,9 % u pacientov liečených placebom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) boli hlásené v súvislosti s liečbou Benlystou (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

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

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Neznáme	nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy ¹	Veľmi časté	Bakteriálne infekcie, napr. bronchitída, infekcia močových ciest
	Časté	Vírusová gastroenteritída, faryngitída, nazofaryngitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti ²
	Menej časté	Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Neakútne reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu
Psychické poruchy	Časté	Depresia
	Menej časté	Samovražedné správanie, samovražedné predstavy
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Reakcie v mieste vpichu ³ , urtikária, vyrážka
	Menej časté	Angioedém
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie ² , pyrexia

¹ Ďalšie informácie, pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4 „Infekcie“.

² „Reakcie z precitlivenosti“ pokrývajú skupinu výrazov vrátane anafylaxie a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi hypotenziu, angioedém, urtikáriu alebo iný typ vyrážky, pruritus a dyspnoe. „Systémové reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo injekcie“ pokrývajú skupinu výrazov a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi zahŕňajúcimi bradykardiu, myalgiu, bolesť hlavy, vyrážku, urtikáriu, pyrexiiu, hypotenziu, hypertenziu, závraty a artralgiu. Vzhľadom na prekrývanie prejavov a príznakov nie je možné vo všetkých prípadoch odlíšiť reakcie z precitlivenosti od systémových reakcií na infúziu alebo injekciu.

³ Týka sa len subkutánnej liekovej formy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie pochádzajú zo súhrnu troch predregistračných klinických štúdií s intravenóznou liekovou formou (iba dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti) a z klinickej štúdie so subkutánnou liekovou formou. Infekcie“ a „Psychické poruchy“ zahŕňajú aj údaje z postmarketingovej štúdie.

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

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

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

Pre informácie o infekciách pozorovaných u pediatrických pacientov so SLE pozri časť Pediatrická populácia nižšie.

V štúdií u pacientov s lupusovou nefritídou dostávali pacienti základnú štandardnú liečbu (pozri časť 5.1) a celkový výskyt infekcií bol 82 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní so 76 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažné infekcie sa vyskytli u 13,8 % u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta a u 17,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie sa vyskytli u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,9 % (2/224) pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, 52-týždňovej postmarketingovej štúdií bezpečnosti u pacientov so SLE (BEL115467), ktorá hodnotila úmrtnosť a špecifické nežiaduce udalosti u dospelých, sa závažné infekcie vyskytli u 3,7 % pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne), v porovnaní so 4,1 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Fatálne infekcie (napr. pneumónia a sepsa) sa však vyskytli u 0,45 % (9/2 002) pacientov liečených Benlystou v porovnaní s 0,15 % (3/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo, zatiaľ čo celková úmrtnosť bola 0,50 % (10/2 002) v porovnaní s 0,40 % (8/2 001) v uvedenom poradí. Väčšina fatálnych infekcií bola pozorovaná počas prvých 20 týždňov liečby Benlystou.

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

V postmarketingovej štúdií u pacientov so SLE boli závažné psychické udalosti hlásené u 1,0 % (20/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u 0,3 % (6/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažná depresia bola hlásená u 0,3 % (7/2 002) pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a u < 0,1 % (1/2 001) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Celkový výskyt

závažných samovražedných myšlienok alebo závažného samovražedného správania alebo sebapoškodenia bez pokusu o samovraždu bol 0,7 % (15/2 002) u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, a 0,2 % (5/2 001) v skupine s placebom. Samovražda nebola hlásená ani v jednej skupine.

Z vyššie uvedených štúdií s intravenóznou liekovou formou u pacientov so SLE neboli vylúčení pacienti s psychickými poruchami v anamnéze.

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

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu: U obéznych pacientov [index telesnej hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²] so SLE liečených intravenózne podávanou Benlystou bol hlásený vyšší výskyt nauzey, vracania a hnačky v porovnaní s placebom a v porovnaní s pacientmi s normálnou telesnou hmotnosťou (BMI ≥ 18,5 až ≤ 30 kg/m²). Žiadne z týchto gastrointestinálnych nežiaducich udalostí u obéznych pacientov neboli závažné.

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na jednej štúdii so subkutánnou liekovou formou a na jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou.

V 52-týždňovej otvorenej štúdii, v ktorej bola 25 pediatrickým pacientom (vo veku 10 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta subkutánne pri porovnateľnej expozícii s dospelými (200 mg pri stanovenom dávkovacom intervale na základe telesnej hmotnosti, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), bol bezpečnostný profil u pediatrických pacientov, ktorí dostávali Benlystu subkutánne, v súlade so známym bezpečnostným profilom pre belimumab.

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bola 53 pacientom (vo veku 6 až 17 rokov) so SLE podávaná Benlysta (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne v 0., 14., 28. deň a následne každých 28 dní, spolu so súbežne podávanými liekmi základnej liečby), neboli v pediatrickej populácii 12-ročných a starších (n = 43) pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Údaje o bezpečnosti u detí mladších ako 12 rokov (n = 10) sú obmedzené.

Infekcie

Skupina 5- až 11-ročných: infekcie boli hlásené u 8/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 1/10 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 2/3 pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 4.4).

Skupina 12- až 17-ročných: infekcie boli hlásené u 22/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 25/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a závažné infekcie boli hlásené u 3/43 pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta intravenózne, a u 3/37 pacientov, ktorým bolo podávané placebo. V predĺženej fáze s otvorenou liečbou sa zaznamenala jedna fatálna infekcia u pacienta, ktorému bola podávaná Benlysta intravenózne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

V dlhodobom nekontrolovanom predĺžení štúdie boli sledované zmeny v B-bunkách (vrátane naivných, pamäťových a aktivovaných B-buniek a plazmatických buniek) a zmeny hladín IgG vyskytujúce sa u pacientov so SLE počas pokračujúcej liečby intravenóznym belimumabom. Po sedem a pol ročnej liečbe (vrátane 72-týždňovej hlavnej („parent“) štúdie) sa pozoroval značný

a trvalý pokles rôznych podskupín B-buniek, ktorý viedol k 87 % mediánu poklesu počtu naivných B-buniek, k 67 % mediánu poklesu pamäťových B-buniek, k 99 % mediánu poklesu aktivovaných B-buniek a k 92 % mediánu poklesu plazmatických buniek po viac ako 7 rokoch liečby. Po približne 7 rokoch sa pozoroval 28 % medián poklesu hladín IgG, pričom u 1,6 % jedincov došlo k poklesu hladín IgG na hodnotu pod 400 mg/dl. Výskyt nežiaducich udalostí hlásených v priebehu štúdie zvyčajne zostával stabilný alebo klesal.

U pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou sa po liečbe Benlystou (10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne) alebo placebom pozoroval vzostup hladín IgG v sére, ktorý sa spájal so znížením proteinúrie. V porovnaní s placebom sa v skupine s Benlystou pozorovali menšie vzostupy hladín IgG v sére, čo sa očakávalo vzhľadom na známy mechanizmus účinku belimumabu. V 104. týždni bol medián percentuálneho vzostupu hladiny IgG v porovnaní s východiskovou hladinou na úrovni 17 % pri Benlyste a 37 % pri placebe. Pozorované poklesy hladín autoprotilátok, vzostupy hladín komplementu a poklesy počtu cirkulujúcich celkových B-buniek a podskupín B-buniek sa zhodovali s pozorovaniami v štúdiách u pacientov so SLE.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u pediatrických pacientov so SLE (vo veku 6 až 17 rokov) sa farmakodynamická odpoveď zhodovala s údajmi získanými u dospelých.

Imunogenita

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

V štúdii u pacientov s lupusovou nefritídou, v ktorej bola 224 dospelým pacientom Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti, sa nezistili žiadne protilátky proti belimumabu.

V jednej štúdii s intravenóznou liekovou formou u 6- až 17-ročných pediatrických pacientov so SLE (n = 53) sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti belimumabu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

SLE

Intravenózna infúzia u dospelých

Účinnosť Benlysty podávanej intravenózne sa hodnotila v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s 1 684 pacientmi s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti (*American College of Rheumatology*, ACR). Pacienti mali aktívny SLE, definovaný ako skóre SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (Národné hodnotenie bezpečnosti estrogénov pri systémovom lupuse erythematosus); SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Index aktivity systémového lupusu erythematosus)) ≥ 6 a pozitívne výsledky testu na antinukleárne protilátky (ANA) (titer ANA $\geq 1:80$ a/alebo pozitívne anti-dsDNA protilátky [≥ 30 jednotiek/ml])

pri skríningu. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby SLE, ktorý obsahoval (v monoterapii alebo v kombinácii): kortikosteroidy, antimalariká, NSAID alebo iné imunosupresíva. Obe štúdie mali podobnú koncepciu, okrem toho, že štúdia BLISS-76 bola 76-týždňová štúdia a štúdia BLISS-52 bola 52-týždňová štúdia. V oboch štúdiách bol primárny cieľ účinnosti hodnotený po 52. týždňoch.

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

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 1. Výskyt odpovede na liečbu v 52. týždni

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

¹ Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu.

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

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

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

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

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

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

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

¹ U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali dávku prednizónu > 7,5 mg/deň.

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty v kombinácii s jedným cyklom rituximabu sa skúmala v 104-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy III, zahŕňajúcej 292 pacientov (BLISS-BELIEVE). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel jedincov so stavom kontroly ochorenia definovaným ako skóre SLEDAI-2K ≤ 2 , dosiahnutým bez imunosupresív a s kortikosteroidmi v dávke ekvivalentnej prednizónu ≤ 5 mg/deň v 52. týždni. Toto bolo dosiahnuté

u 19,4 % (n = 28/144) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom a u 16,7 % (n = 12/72) pacientov liečených Benlystou v kombinácii s placebom (pomer šancí 1,27; 95 % IS: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyššia frekvencia nežiaducich udalostí (91,7 % oproti 87,5 %), závažných nežiaducich udalostí (22,2 % oproti 13,9 %) a závažných infekcií (9,0 % oproti 2,8 %) bola pozorovaná u pacientov liečených Benlystou v kombinácii s rituximabom v porovnaní s Benlystou v kombinácii s placebom.

Lupusová nefritída

Zo štúdií s intravenóznou liekovou formou u pacientov so SLE, opísaných vyššie, boli vylúčení pacienti, ktorí mali závažnú formu aktívnej lupusovej nefritídy; avšak 11 % pacientov malo pri zaradení do štúdie postihnutie obličiek (na základe hodnotenia skóre A alebo skóre B podľa indexu BILAG). Nasledujúca štúdia bola vykonaná u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou.

Účinnosť a bezpečnosť Benlysty 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne počas 1-hodinovej doby v 0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní sa hodnotila v 104-týždňovej randomizovanej (1:1), dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy III (BEL114054) u 448 pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou. Pacienti mali klinickú diagnózu SLE podľa klasifikačných kritérií ACR, biopsicky potvrdenú lupusovú nefritídu triedy III, IV a/alebo V a pri skríningu mali aktívne ochorenie obličiek vyžadujúce štandardnú liečbu. Štandardná liečba zahŕňala kortikosteroidy, 0 až 3 intravenózne podania metylprednizónu (500 až 1 000 mg na jedno podanie), po ktorých nasledovalo perorálne podávanie prednizónu 0,5 až 1 mg/kg/deň, pričom celková denná dávka bola ≤ 60 mg/deň a postupne bola znížená na ≤ 10 mg/deň do 24. týždňa, spolu:

- s mofetil-mykofenolátom 1 až 3 g/deň perorálne alebo s mykofenolanom sodným 720 až 2 160 mg/deň perorálne v indukčnej a udržiavacej fáze liečby alebo
- s cyklofosfamidom 500 mg intravenózne raz za 2 týždne, celkovo 6 infúzií, v indukčnej fáze liečby, po ktorých nasledovalo perorálne podávanie azatioprínu v cieľovej dávke 2 mg/kg/deň v udržiavacej fáze liečby.

Táto štúdia bola vykonaná v Ázii, Severnej Amerike, Južnej Amerike a v Európe. Medián veku pacientov bol 31 rokov (rozmedzie: 18 až 77 rokov); väčšinu (88 %) tvorili ženy.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola renálna odpoveď pre primárnu účinnosť (*Primary Efficacy Renal Response*, PERR) v 104. týždni definovaná ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdená opakovaným vyšetrením v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: pomer bielkoviny/kreatinínu v moči (*urinary protein:creatinine ratio*, uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.

Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali:

- Úplnú renálnu odpoveď (*Complete Renal Response*, CRR) definovanú ako odpoveď na liečbu v 100. týždni potvrdenú opakovaným meraním v 104. týždni z hľadiska nasledujúcich parametrov: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia.
- PERR v 52. týždni.
- Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia (udalosť súvisiaca s obličkami bola definovaná ako prvá udalosť, ktorou mohlo byť ochorenie obličiek v konečnom štádiu, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, zhoršenie funkcie obličiek [definované ako zvýšená proteinúria a/alebo porucha funkcie obličiek] alebo podanie zakázanej liečby v súvislosti s ochorením obličiek).

V prípade cieľových ukazovateľov PERR a CRR musela byť dávka kortikosteroidov znížená na ≤ 10 mg/deň od 24. týždňa, aby sa pacient považoval za respondéra. V prípade týchto cieľových ukazovateľov sa pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu, ktorým bol podaný zakázaný liek alebo ktorí predčasne ukončili účasť na štúdii, nepovažovali za respondérov.

Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli PERR v 104. týždni, bol významne vyšší u pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo. Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele tiež preukázali významné zlepšenie pri Benlyste v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s lupusovou nefritídou

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdiel oproti placebu	Pomer šancí/rizík oproti placebu (95 % IS)	P-hodnota
PERR v 104. týždni¹ Respondéri	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Zložky PERR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 20 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR v 104. týždni¹ Respondéri	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Zložky CRR					
Pomer bielkoviny/kreatinínu v moči < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² alebo žiadny pokles eGFR > 10 % oproti hodnote pred vzplanutím ochorenia	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Žiadne zlyhanie liečby ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR v 52. týždni¹ Respondéri	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo do úmrtia¹ Percento pacientov s udalosťou ²	28,3 %	15,7 %	-		
Čas do udalosti [pomer rizík (95 % IS)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR v 104. týždni bola hodnotená v primárnej analýze účinnosti; CRR v 104. týždni, PERR v 52. týždni a čas do udalosti súvisiacej s obličkami alebo úmrtia boli zahrnuté vo vopred špecifikovanej testovacej hierarchii.

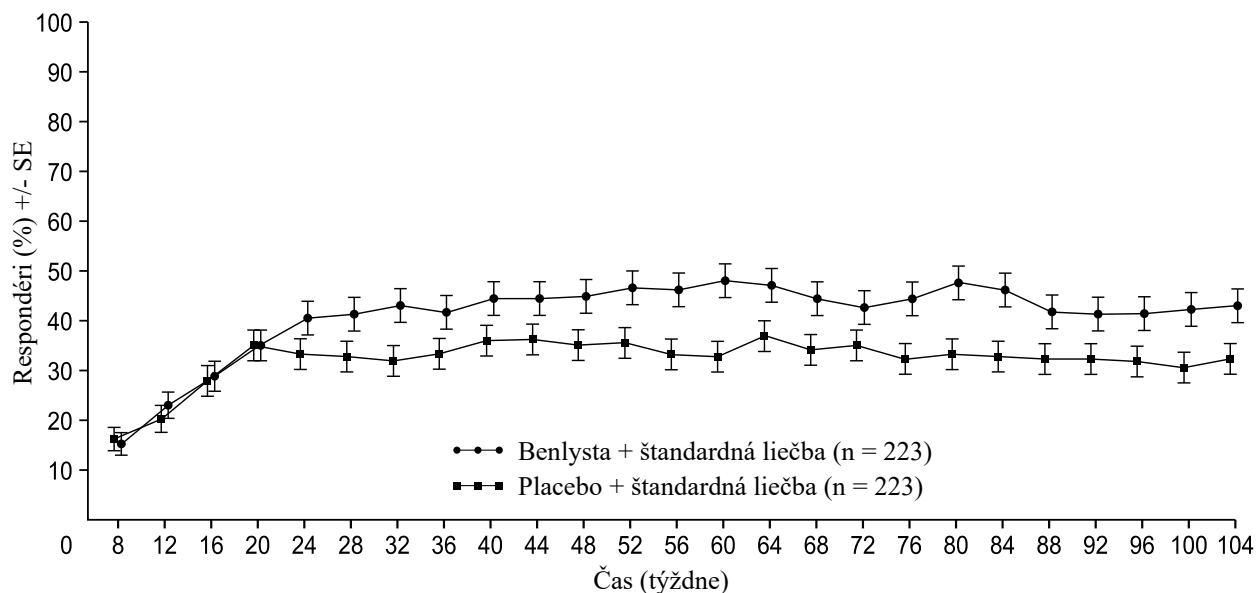
² Keď boli z analýzy vylúčené úmrtia (1 pri Benlyste; 2 pri placebe), percento pacientov s udalosťou súvisiacou s obličkami bolo 15,2 % pri Benlyste v porovnaní s 27,4 % pri placebe (HR = 0,51; 95% IS: 0,34; 0,78).

³ Zlyhanie liečby: Pacienti, ktorí užili protokolom zakázaný liek.

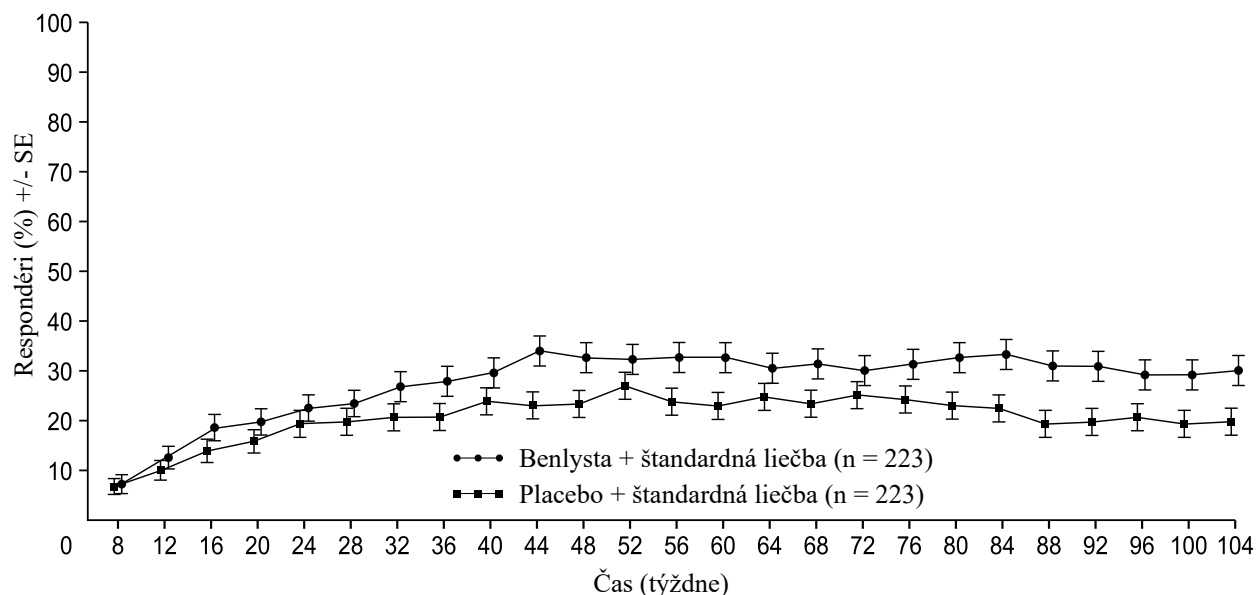
Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo PERR počnúc 24. týždňom v porovnaní s placebom a tento rozdiel medzi liečbami sa udržal až do 104. týždňa. Numericky vyššie percento pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, dosiahlo CRR v porovnaní s placebom počnúc 12. týždňom a tento numerický rozdiel sa udržal až do 104. týždňa (graf 1).

Graf 1. Výskyt odpovede na liečbu u dospelých s lupusovou nefritídou podľa návštevy

Renálna odpoveď pre primárnu účinnosť (PERR)

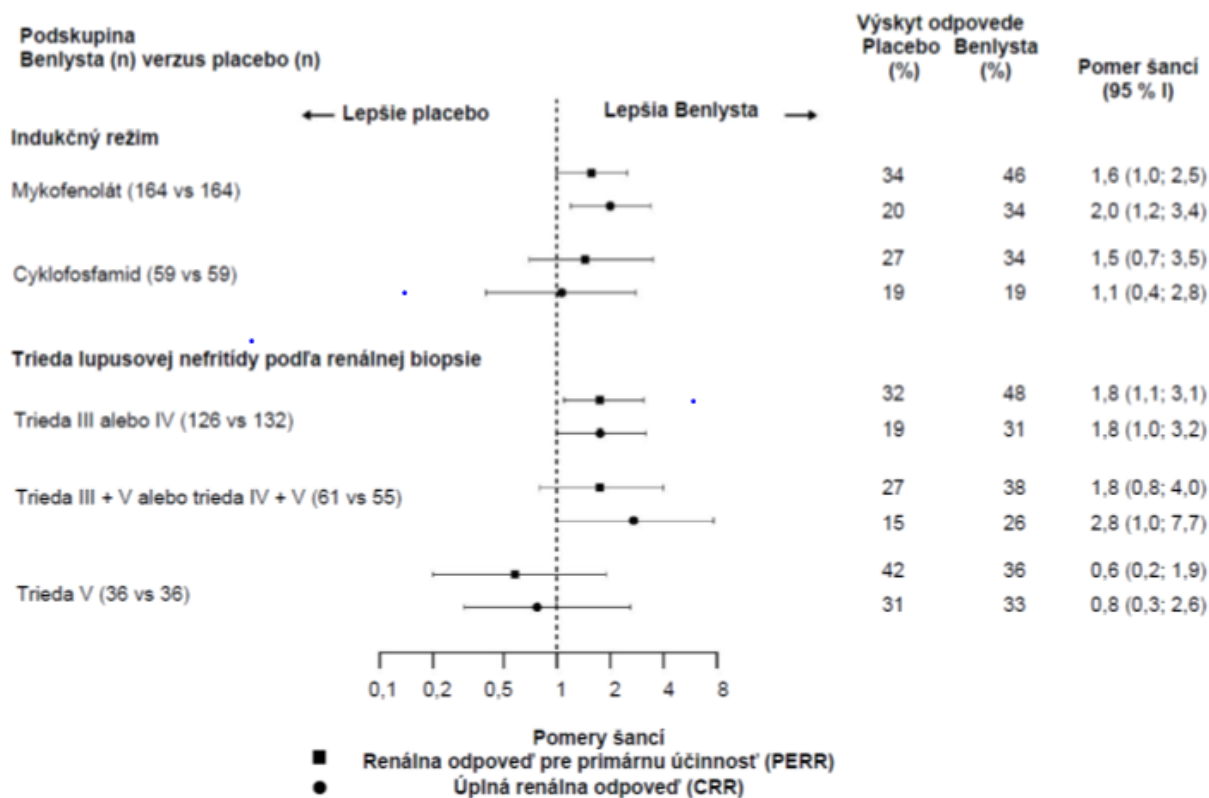


Úplná renálna odpoveď (CRR)



V deskriptívnych analýzach podskupín boli kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti (PERR a CRR) skúmané podľa indukčného režimu (mykofenolát alebo cyklofosfamid) a triedy lupusovej nefritídy podľa renálnej biopsie (trieda III alebo IV, trieda III + V, alebo trieda IV + V, alebo trieda V) (graf 2).

Graf 2. Pomer šancí pre PERR a CRR v 104. týždni naprieč podskupinami



Vek a rasa

Vek

V placebom kontrolovaných štúdiách neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti u pacientov so SLE vo veku ≥ 65 rokov, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne alebo subkutánne, v porovnaní s celkovou populáciou; počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov (účinnosť bola hodnotená u 62 pacientov a bezpečnosť u 219 pacientov) však nie je dostatočný na to, aby sa stanovilo, či na liečbu odpovedajú inak ako mladší pacienti.

Pacienti černošského pôvodu

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

Pediatrická populácia

SLE

Bezpečnosť a účinnosť Benlysty sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 52-týždňovej štúdii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientov s klinickou diagnózou SLE podľa klasifikačných kritérií ACR. Pacienti mali aktívny SLE, definovaný ako skóre

SELENA-SLEDAI ≥ 6 a pozitívne autoprotilátky pri skríningu, ako to bolo opísané v skúšaníach u dospelých. Pacientom bol podávaný stabilný režim liečby (štandardná liečba) SLE a použili sa u nich podobné inklúzne kritériá ako v štúdiách u dospelých. Pacienti, ktorí mali závažnú aktívnu lupusovú nefritídu, závažný aktívny lupus s postihnutím CNS, primárnu imunodeficienciu, deficienciu IgA alebo akútne alebo chronické infekcie vyžadujúce liečbu, boli zo štúdie vylúčení. Táto štúdia bola vykonaná v USA, Južnej Amerike, Európe a v Ázii. Medián veku pacientov bol 15 rokov (rozmedzie: 6 až 17 rokov). V skupine 5- až 11-ročných ($n = 13$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 13 a v skupine 12- až 17-ročných ($n = 79$) sa skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo v rozmedzí od 4 do 20. Väčšina (94,6 %) pacientov bola ženského pohlavia. Štúdia nemala štatistickú silu na vykonanie štatistických porovnaní a všetky údaje sú deskriptívne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol Index SLE respondérov (SRI) v 52. týždni, ako to bolo opísané v štúdiách s intravenóznou liekovou formou u dospelých. U pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, vyšší percentuálny podiel pediatrických pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI. Odpoveď na liečbu z hľadiska jednotlivých zložiek cieľového ukazovateľa sa zhodovala s odpoveďou na liečbu podľa SRI (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Výskyt odpovede na liečbu u pediatrických pacientov v 52. týždni

	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Odpoveď na liečbu¹		
Index SLE respondérov (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Zložky Indexu SLE respondérov		
Percento pacientov so znížením skóre SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa indexu BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percento pacientov bez zhoršenia podľa PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analýzy vylúčili akéhokoľvek jedinca, ktorému chýbalo pri zaradení do štúdie hodnotenie pre ktorúkoľvek zo zložiek (1 pre placebo).

U pacientov, u ktorých došlo k závažnému vzplanutiu ochorenia, bol medián dňa v štúdií, kedy došlo k prvému závažnému vzplanutiu ochorenia, 150. deň v skupine s Benlystou a 113. deň v skupine s placebom. Závažné vzplanutia ochorenia boli pozorované u 17,0 % pacientov v skupine s Benlystou v porovnaní so 35,0 % pacientov v skupine s placebom počas 52 týždňov pozorovania (pozorovaný rozdiel medzi liečbami = 18,0 %; pomer rizík = 0,36, 95 % IS: 0,15; 0,86). Toto zistenie sa zhodovalo so zisteniami klinických skúšaní s intravenóznou liekovou formou u dospelých.

Podľa kritérií pre hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s juvenilným SLE vypracovaných Organizáciou pre medzinárodné klinické štúdie zamerané na detskú reumatológiu/Americkou reumatologickou spoločnosťou (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*, PRINTO/ACR) sa zlepšenie preukázalo u vyššieho percentuálneho podielu pediatrických pacientov, ktorým bola podávaná Benlysta, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (tabuľka 5).

Tabuľka 5 Výskyt odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR v 52. týždni

	Percentuálny podiel pacientov s aspoň 50 % zlepšením v ktorýchkoľvek 2 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek		Percentuálny podiel pacientov s aspoň 30 % zlepšením v 3 z 5 zložiek ¹ a so zhoršením o viac ako 30 % najviac v jednej zo zvyšných zložiek	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Odpoveď na liečbu, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdiel oproti placebo		25,38		25,33
Pomer šancí (95 % IS) oproti placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Päť zložiek odpovede na liečbu podľa kritérií PRINTO/ACR pozostávalo z percentuálnej zmeny v 52. týždni: v celkovom hodnotení rodičom (*Parent's Global Assessment*, Parent GA), v PGA, v skóre SELENA-SLEDAI, v proteinúrii stanovenej na základe 24-hodinového zberu moču a v skóre domény fyzického fungovania hodnotenej v rámci dotazníka PedsQL-GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; generická verzia dotazníka hodnotiaceho kvalitu života detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nižšie uvedené farmakokinetické parametre pre intravenóznou liekovú formu vychádzajú z odhadov populačných parametrov týkajúcich sa 563 pacientov so SLE, ktorým bola podávaná Benlysta v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti v dvoch štúdiách fázy III.

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Koncentrácie belimumabu v sére klesali biexponenciálnym spôsobom, pričom distribučný polčas bol 1,75 dňa a koncový polčas 19,4 dňa. Systémový klírens bol 215 ml/deň (rozmedzie: 69 - 622 ml/deň).

Štúdia u pacientov s lupusovou nefritídou

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 224 dospelých pacientov s lupusovou nefritídou, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti (0., 14. a 28. deň a následne každých 28 dní počas až 104 týždňov). U pacientov s lupusovou nefritídou, vzniknutou v dôsledku aktivity ochorenia v obličkách, bol klírens belimumabu spočiatku vyšší ako klírens belimumabu pozorovaný v štúdiách u pacientov so SLE; avšak po 24 týždňoch liečby a počas celého zvyšného obdobia liečby boli hodnoty klírnsu a expozície belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospelých pacientov so SLE, ktorým bola Benlysta podávaná intravenózne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia: Farmakokinetické parametre sú založené na odhadoch jednotlivých parametrov z populačnej farmakokinetickej analýzy 53 pacientov zo štúdie u pediatrických pacientov so SLE. Po intravenóznom podávaní 10 mg/kg telesnej hmotnosti v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch boli expozície belimumabu medzi pediatrickými a dospelými osobami so SLE podobné. Geometrické priemery hodnôt C_{max} , C_{min} a AUC v rovnovážnom stave boli 305 µg/ml, 42 µg/ml a 2 569 deň•µg/ml v skupine 5- až 11-ročných a 317 µg/ml, 52 µg/ml a 3 126 deň•µg/ml v skupine 12- až 17-ročných (n=43).

Staršie osoby: Benlysta bola sledovaná u obmedzeného počtu starších pacientov. V celkovej sledovanej populácii pacientov so SLE, ktorým bola podávaná intravenózna liečba, vek neovplyvnil expozíciu belimumabu v populačnej farmakokinetickej analýze. Vzhľadom na malý počet jedincov vo veku ≥ 65 rokov však nie je možné vplyv veku jednoznačne vylúčiť.

Porucha funkcie obličiek: Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku belimumabu. Počas klinického vývoja bola Benlysta sledovaná u pacientov so SLE a poruchou funkcie obličiek (261 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, klírens kreatinínu ≥ 30 a < 60 ml/min; 14 jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, klírens kreatinínu ≥ 15 a < 30 ml/min). Pokles systémového klírnsu odhadnutý podľa populačného farmakokinetického modelovania u pacientov, ktorí v rámci stupňov poruchy funkcie obličiek dosahovali stredné hodnoty, v porovnaní s pacientmi s mediánom klírnsu kreatinínu v populácii pacientov pre farmakokinetickú analýzu (79,9 ml/min) bol nasledovný: 1,4 % pri miernej (75 ml/min), 11,7 % pri stredne ťažkej (45 ml/min) a 24,0 % pri ťažkej (22,5 ml/min) poruche funkcie obličiek. Hoci proteinúria (≥ 2 g/deň) zvýšila klírens belimumabu a poklesy klírnsu kreatinínu znížili klírens belimumabu, tieto účinky boli v predpokladanom rozmedzí variability. Preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávkovania.

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

Telesná hmotnosť/Index telesnej hmotnosti (BMI)

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

Prechod z intravenózneho podávania na subkutánne podávanie

SLE

U pacientov so SLE, ktorí prešli z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne na subkutánny režim 200 mg, pričom prechod sa uskutočnil v intervale 1 až 4 týždňov, sa koncentrácie belimumabu v sére zistené pred podaním prvej subkutánnej dávky približovali výslednej minimálnej (trough) koncentrácii belimumabu v rovnovážnom stave dosiahnutej po subkutánnom podávaní (pozri časť 4.2). Na základe simulácií s využitím populačných farmakokinetických parametrov sa zistilo, že priemerné rovnovážne koncentrácie belimumabu dosiahnuté pri dávke 200 mg podávanej subkutánne raz za týždeň (u dospelých pacientov a u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a ≥ 50 kg), každých 10 dní (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 30 do < 50 kg) alebo každé 2 týždne (u pediatrických pacientov vo veku od 5 do menej ako 18 rokov a od 15 do < 30 kg) boli podobné tým, ktoré sa dosiahli pri dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne raz za 4 týždne.

Lupusová nefritída

Na základe populačných farmakokinetických simulácií sa predpokladá, že 1 až 2 týždne po podaní prvých 2 intravenózných dávok sa u pacientov s lupusovou nefritídou, ktorí prechádzajú z dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávanej intravenózne na dávku 200 mg podávanú subkutánne raz za týždeň, dosiahnu podobné priemerné koncentrácie belimumabu v sére ako u pacientov, ktorým sa podáva 10 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne raz za 4 týždne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)
trinátriumcitrát (E 331)
sacharóza

polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Benlysta nie je kompatibilná s 5 % roztokom glukózy.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

5 rokov.

Rekonštituovaný roztok

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

Rekonštituovaný a riedený infúzny roztok

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava 120 mg infúzneho roztoku

Rekonštitúcia

Rekonštitúcia a riedenie sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

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

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

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

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

Rekonštituovaný roztok chráňte pred slnečným svetlom.

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

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

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

Riedenie

Rekonštituovaný liek sa riedi na 250 ml roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo Ringerovým roztokom s laktátom na infúziu. U pacientov, ktorých telesná hmotnosť je nižšia alebo rovná 40 kg, sa môže zväčšiť použitie infúzných vakov so 100 ml týchto riediacich roztokov pod podmienkou, že výsledná koncentrácia belimumabu v infúznom vaku neprekročí 4 mg/ml.

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

Z 250 ml (alebo 100 ml) infúzneho vaku alebo infúznej fľaše s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo s Ringerovým roztokom s laktátom na infúziu odoberte a zlikvidujte objem rovnajúci sa objemu rekonštituovaného roztoku Benlysty potrebného pre dávku pre pacienta. Potom pridajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku Benlysty do infúzneho vaku alebo infúznej fľaše. Vak alebo fľašu jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepoužitý roztok v injekčných liekovkách sa musí zlikvidovať.

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

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

Príprava 400 mg infúzneho roztoku

Rekonštitúcia

Rekonštitúcia a riedenie sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

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

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

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

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

Rekonštituovaný roztok chráňte pred slnečným svetlom.

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

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

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

Riedenie

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

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

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

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

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

Spôsob podávania

Benlysta sa podáva infúziou trvajúcou 1 hodinu.

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

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

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

ALEBO

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

ALEBO

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku poskytne aj správu obsahujúcu údaje o dlhodobom kontrolovanom registri zameranom na bezpečnosť lieku, v rámci ktorého budú všetci pacienti sledovaní minimálne 5 rokov, a to na základe protokolu odsúhlaseného výborom CHMP. Register zameraný na bezpečnosť lieku vyhodnotí celkovú úmrtnosť a výskyt nežiaducich udalostí osobitného záujmu u pacientov so systémovým lupus erythematosus. Medzi nežiaduce udalosti osobitného záujmu patria závažné infekcie (vrátane oportúnnych infekcií a PML), vybrané závažné psychické nežiaduce udalosti a malignity (vrátane nemelanómového karcinómu kože).	28. februára 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA - NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERO (PERÁ)****1. NÁZOV LIEKU**

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
belimumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené injekčné pero s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

1 naplnené injekčné pero.

4 naplnené injekčné perá.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

TU STLAČTE A OTVORTE

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/700/003 1 naplnené injekčné pero
EU/1/11/700/004 4 naplnené injekčné perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

benlysta injekčné pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA - Multibalenie obsahujúce 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4 naplnených injekčných perách) - s blue boxom

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

belimumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené injekčné pero s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

Multibalenie: 12 naplnených injekčných pier (3 škatule po 4 naplnených injekčných perách).
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/700/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

benlysta injekčné pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

ŠKATUĽA – NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERO - Multibalenie obsahujúce 12 naplnených injekčných pier (3 balenia po 4 naplnených injekčných perách) - bez blue boxu

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

belimumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené injekčné pero s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

4 naplnené injekčné perá. Súčasť multibalenia.
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

benlysta injekčné pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENÉHO INJEKČNÉHO PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Benlysta 200 mg injekcia

belimumabum

s.c.

Subkutánne

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA - NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA (STRIEKAČKY)

1. NÁZOV LIEKU

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

belimumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 200 mg belimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

1 naplnená injekčná striekačka.

4 naplnené injekčné striekačky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

TU STLAČTE A OTVORTE

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/700/006 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/11/700/007 4 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

benlysta injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Benlysta 200 mg

belimumabum

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA INJEKČNÚ LIEKOVKU****1. NÁZOV LIEKU**

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

belimumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonštitúcii)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), trinátriumcitrát (E 331), sacharóza, polysorbát 80 (E 433)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a riedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové použitie.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/700/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

belimumab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA INJEKČNÚ LIEKOVKU****1. NÁZOV LIEKU**

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

belimumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonštitúcii)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), trinátriumcitrát (E 331), sacharóza, polysorbát 80 (E 433)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a riedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové použitie.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/700/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

belimumab

i.v.

2. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

400 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere belimumab (belimumabum)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benlystu
3. Ako sa Benlysta používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benlystu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
Podrobný návod na použitie naplneného injekčného pera

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa

Benlysta vo forme subkutánnej injekcie je liek, ktorý sa používa na liečbu lupusu (systémového erytematózneho lupusu, SLE) u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) a u detí (vo veku 5 až menej ako 18 rokov a vážiacich najmenej 15 kg), ktorých ochorenie je stále vysoko aktívne napriek štandardnej liečbe. Benlysta sa tiež používa v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s aktívnou lupusovou nefritídou (zápal obličiek súvisiaci s lupusom).

Lupus je ochorenie, pri ktorom imunitný systém (systém, ktorý bojuje proti infekciám) napáda svoje vlastné bunky a tkanivá, čo spôsobuje zápal a poškodenie orgánov. Môže postihnúť takmer každý orgán v tele a usudzuje sa, že na jeho vzniku sa podieľa druh bielych krviniek nazývaných B-bunky.

Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonálnu protilátku*). Znižuje počet B-buniek v krvi blokovaním aktivity BLyS, čo je bielkovina, ktorá napomáha tomu, aby B-bunky žili dlhšie a u ľudí s lupusom sa nachádza vo vysokých hladinách.

Bude vám podávaná Benlysta, ako aj vaša zvyčajná liečba lupusu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benlystu

Nepoužívajte Benlystu

- ak ste **alergický** na belimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
➔ Ak sa vás to môže týkať, **poradte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako použijete Benlystu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte v súčasnosti prebiehajúcu alebo dlhodobo trvajúcu **infekciu**, alebo ak infekcie mávate často. Váš lekár rozhodne, či môžete používať Benlystu.
- ak plánujete podstúpiť **očkovanie**, alebo ak ste očkovanie podstúpili v priebehu predchádzajúcich 30 dní. Niektoré očkovacie látky sa nesmú podať tesne pred začiatkom liečby alebo počas liečby Benlystou.
- ak máte lupus, ktorý postihuje **nervový systém**.
- ak ste **HIV pozitívny** alebo máte **nízke hladiny imunoglobulínu**.
- ak máte alebo ste mali **hepatitídu B alebo C**.
- ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu** alebo **transplantáciu kostnej drene** alebo **kmeňových buniek**.
- ak ste mali **rakovinu**.
- ak sa u vás po použití Benlysty niekedy objavila **závažná kožná vyrážka** alebo **odlupovanie kože, pľuzgiere** a/alebo **vredy** (bolestivé miesta) **v ústach**.

➔ Ak sa vás niektoré z uvedeného môže týkať, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu vrátane samovraždy. Ak sa u vás tieto stavy vyskytli v minulosti, povedzte to svojmu lekárovi. Ak sa u vás v ktoromkoľvek čase objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice.**

Ak sa cítite sklúčený (depresívny) alebo máte myšlienky na sebapoškodenie alebo na spáchanie samovraždy, môže byť pre vás užitočné povedať to príbuznému alebo blízkemu priateľovi a požiadať ho, aby si prečítal túto písomnú informáciu. Mohli by ste ho požiadať, aby vám povedal, keď si bude robiť starosti kvôli zmenám vo vašej nálahe alebo v správaní.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

➔ **Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Dávajte si pozor na významné príznaky

Osoby liečené liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcií vrátane zriedkavej, ale závažnej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

➔ **Prečítajte si informácie v odseku „Zvýšené riziko infekcie mozgu“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto lieku je potrebné, aby ste si vy a váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti zaznamenali číslo šarže Benlysty. Odporúča sa, aby ste si túto informáciu poznačili pre prípad, že by vás o ňu požiadali v budúcnosti.

Deti a dospievajúci

Benlysta naplnené injekčné pero vo forme subkutánnej injekcie nie je určená na použitie u detí mladších ako 5 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg na liečbu SLE.

Benlysta naplnené injekčné pero vo forme subkutánnej injekcie nie je určená na použitie u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov na liečbu lupusovej nefritídy.

Iné lieky a Benlysta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Vášho lekára informujte najmä vtedy, ak ste liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, čo zahŕňa akýkoľvek liek, ktorý ovplyvňuje B-bunky (na liečbu rakoviny alebo zápalových ochorení).

Používanie takýchto liekov v kombinácii s Benlystou môže znižovať činnosť imunitného systému. To u vás môže zvýšiť riziko vzniku závažnej infekcie.

Tehotenstvo a dojčenie

Antikoncepcia pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- **Používajte účinný spôsob antikoncepcie** počas liečby Benlystou a aspoň 4 mesiace po podaní poslednej dávky.

Tehotenstvo

Benlysta sa zvyčajne neodporúča, ak ste tehotná.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi.** Váš lekár rozhodne, či môžete používať Benlystu.
- **Ak počas liečby Benlystou otehotniete**, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Benlysta pravdepodobne môže prechádzať do materského mlieka. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, či máte ukončiť liečbu Benlystou počas dojčenia, alebo či máte ukončiť dojčenie počas liečby Benlystou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Benlysta môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Benlysta obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom injekčnom pere. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte nejaké známe alergie.

Benlysta obsahuje sodík

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

3. Ako sa Benlysta používa

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Benlysta sa musí podávať injekciou pod kožu podľa schémy, ktorú vám predpísal váš lekár.

Aké množstvo lieku sa používa

Systémový lupus erythematosus

Dospelí

Odporúčaná dávka je 200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku 5 rokov a staršie

Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich vo veku 5 rokov a staršie je založená na hmotnosti ako je uvedené nižšie:

Telesná hmotnosť	Odporúčaná dávka
50 kg alebo viac	200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za týždeň
30 kg až menej ako 50 kg	200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za 10 dní
15 kg až menej ako 3	200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za 2 týždne

Lupusová nefritída

Iba dospeli

Odporúčaná dávka môže byť rôzna. Váš lekár predpíše dávku, ktorá je pre vás vhodná a ktorou je bud’:

- dávka 200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za týždeň,
alebo
- dávka 400 mg (celý obsah dvoch injekčných pier v jeden deň) raz za týždeň počas 4 týždňov. Následne je odporúčaná dávka 200 mg (celý obsah jedného injekčného pera) raz za týždeň.

Ak chcete zmeniť deň podania lieku

Podajte si dávku v nanovo zvolenom dni (aj keby od podania vašej poslednej dávky uplynulo menej času ako zvyčajne). Dodržiavajte novú schému od zvoleného dňa.

Podanie injekcie Benlysty

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu opatrovateľovi ukážu, ako podať injekciu Benlysty. Prvá injekcia Benlysty naplnenej v injekčnom pere vám bude podaná pod dohľadom vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Po tom, ako budete zaškolený v používaní injekčného pera, sa váš lekár alebo zdravotná sestra môžu rozhodnúť, že si injekciu môžete podávať vy sám alebo že vám ju môže podávať váš opatrovateľ. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám tiež povedia, na aké prejavy a príznaky si máte dávať pozor počas používania Benlysty, pretože sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie (pozri „*Alergické reakcie*“ v časti 4).

Deťom mladším ako 10 rokov musí naplnené injekčné pero Benlysty podávať lekár, zdravotná sestra alebo trénovaný opatrovateľ.

Benlysta sa má vpichnúť pod kožu do oblasti brucha alebo hornej časti nohy (stehna).

Benlysta sa podáva pod kožu (*subkutánne*) a nesmie sa vpichnúť do žily (*vnútrožilovo*).

Návod na použitie naplneného injekčného pera je uvedený na konci tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac Benlysty, ako máte

Ak sa to stane, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ktorí vás budú sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby budú tieto príznaky liečiť. Ak je to možné, ukážte im balenie lieku alebo túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete použiť Benlystu

Vpichnete si vynechanú dávku hneď, ako si na ňu spomeniete. Potom pokračujte vo zvyčajnej týždennej schéme alebo začnite novú týždennú schému odo dňa podania vynechanej dávky. Ak si neuvedomíte, že ste vynechali dávku, pokým nenastane čas podať ďalšiu dávku, stačí, ak si vpichnete túto ďalšiu plánovanú dávku.

Ukončenie liečby Benlystou

Váš lekár rozhodne, či je u vás potrebné ukončiť používanie Benlysty.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej kožnej reakcie, **prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté flaky na trupe, flaky sú terčovité alebo kruhové škvrny, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza). Tieto vedľajšie účinky boli hlásené s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Alergické reakcie – ihneď vyhľadajte lekársku pomoc

Benlysta môže spôsobiť reakciu na podanie injekcie alebo alergickú reakciu (*reakciu z precitlivenosti*). Sú to časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Občas môžu byť závažné (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) a môžu byť život ohrozujúce. Výskyt týchto závažných reakcií je pravdepodobnejší v deň podania prvej alebo druhej dávky Benlysty, alebo môžu byť oneskorené a vyskytnúť sa niekoľko dní po jej podaní.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo reakcie súvisiacej s podaním injekcie, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice**:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním alebo namáhavé dýchanie
- vyrážka
- svrbivé vyvýšené hrčky alebo žihľavka.

Zriedkavo sa tiež môžu vyskytnúť menej závažné oneskorené reakcie na Benlystu, zvyčajne 5 až 10 dní po podaní injekcie.

Patria medzi ne príznaky ako vyrážka, pocit na vracanie, únava, bolesť svalov, bolesť hlavy alebo opuch tváre.

Ak sa u vás tieto príznaky objavia, hlavne ak sa u vás súčasne vyskytnú dva alebo viaceré z nich:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Infekcie

Benlysta u vás môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií vrátane infekcií močových ciest a dýchacích ciest. Infekcie sú veľmi časté a môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Niektoré infekcie môžu byť závažné a v menej častých prípadoch môžu spôsobiť smrť.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov infekcie:

- horúčka a/alebo triaška
 - kašeľ, dýchacie ťažkosti
 - hnačka, vracanie
 - pocit pálenia pri močení; časté močenie
 - teplota, červená alebo bolestivá koža alebo bolestivé miesta na tele.
- ➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu. Depresia môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb, samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb. Ak sa cítite sklúčený (depresívny), máte myšlienky na sebapoškodenie alebo iné tiesnivé myšlienky, alebo ak trpíte depresiou a zistíte, že sa cítite horšie alebo že máte nové príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekcie mozgu

Lieky, ktoré oslabujú imunitný systém, vrátane Benlysty, vás môžu vystaviť vyššiemu riziku vzniku zriedkavej, ale závažnej a život ohrozujúcej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

Príznaky PML zahŕňajú:

- výpadok pamäti
 - sťažené myslenie
 - ťažkosti s rozprávaním alebo s chôdzou
 - strata zraku.
- ➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo podobné problémy, ktoré pretrvávajú počas niekoľkých dní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.

Ak ste tieto príznaky mali pred začiatkom liečby Benlystou:

- ➔ **ihneď oznámte svojmu lekárovi**, ak spozorujete akékoľvek zmeny v týchto príznakoch.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bakteriálne infekcie (*pozri „Infekcie“ vyššie*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- vysoká teplota alebo horúčka
- reakcie v mieste vpichu, napríklad: vyrážka, začervenanie, svrbenie alebo opuch kože v mieste vpichnutia Benlysty
- svrbivá, vyvýšená vyrážka (žihľavka), kožná vyrážka
- nízky počet bielych krviniek (môže sa zistiť krvnými testami)
- infekcia nosa, hrdla alebo žalúdka
- bolesť rúk alebo nôh
- migréna
- pocit na vracanie, hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benlystu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivé injekčné pero naplnené Benlystou sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas najviac 12 hodín - pokiaľ je chránené pred svetlom. Po vybratí z chladničky sa injekčné pero **musí použiť do 12 hodín alebo sa po ich uplynutí musí zlikvidovať**.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benlysta obsahuje

Liečivo je belimumab.

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

Ďalšie zložky sú arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda na injekciu. Pre ďalšie informácie o obsahu polysorbátu 80 a sodíka pozri časť 2.

Ako vyzerá Benlysta a obsah balenia

Benlysta sa dodáva vo forme 1 ml bezfarebného až svetložltého roztoku naplneného v injekčnom pere na jednorazové použitie.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Podrobný návod na použitie naplneného injekčného pera

Raz za týždeň: pre dospelých a pre deti vo veku 5 až menej ako 18 rokov a s váhou 50 kg alebo viac.

Raz za 10 dní: pre deti vo veku 5 až menej ako 18 rokov a s váhou 30 kg až menej ako 50 kg.

Raz za dva týždne: pre deti vo veku 5 až menej ako 18 rokov a s váhou 15 kg až menej ako 30 kg.

Najskôr si prečítajte tieto časti

Dodržiujte nasledujúce pokyny na správne použitie naplneného injekčného pera. Nedodržanie týchto pokynov môže ovplyvniť správnu funkciu naplneného injekčného pera. Bude tiež potrebné, aby ste boli zaškolený na používanie naplneného injekčného pera.

Benlysta sa podáva **iba pod kožu** (*subkutánne*).

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto lieku je potrebné, aby ste si vy a váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti zaznamenali číslo šarže Benlysty. Odporúča sa, aby ste si túto informáciu poznačili pre prípad, že by vás o ňu požiadali v budúcnosti.

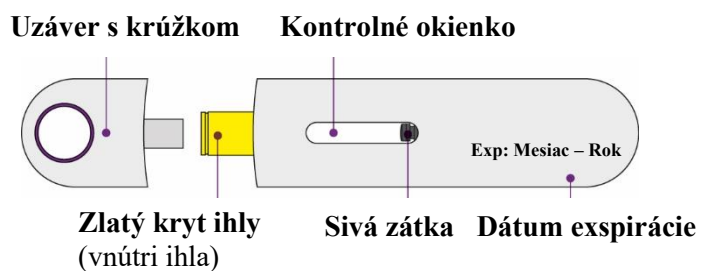
Uchovávanie

- Naplnené injekčné pero uchovávajte v chladničke a vyberte ho z nej 30 minút pred použitím.
- Uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Chráňte pred teplom a svetlom.
- **Neuchovávajte** v mrazničke. Ak bolo pero zmrazené, **nepoužívajte ho**, aj keď je už rozmrazené.
- Naplnené injekčné pero **nepoužite** a ani ho **neodkladajte** naspäť do chladničky, ak ste ho ponechali pri izbovej teplote dlhšie ako 12 hodín.

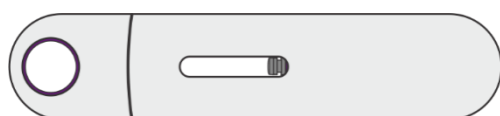
Upozornenia

- Naplnené injekčné pero sa smie použiť iba raz a potom sa má zlikvidovať.
- O injekčné pero naplnené Benlystou sa **nedel'te** s inou osobou.
- Naplneným injekčným perom **netraste**.
- Naplnené injekčné pero **nepoužite**, ak spadlo na tvrdý povrch.
- Uzáver s krúžkom **neodstraňujte** až do času tesne pred podaním injekcie.

Časti injekčného pera naplneného Benlystou



Pomôcky, ktoré potrebujete na podanie injekcie



1. Pripravte si pomôcky a skontrolujte ich

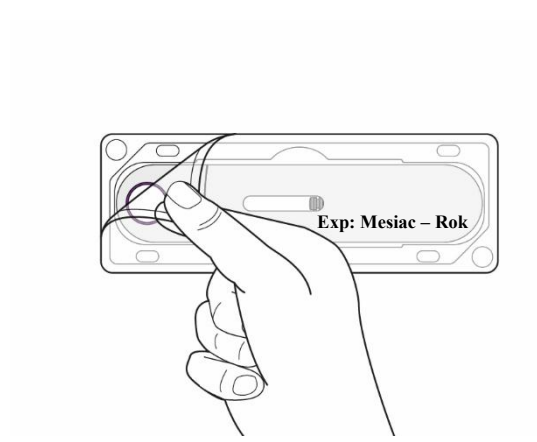
Pripravte si pomôcky

- Vyberte z chladničky jednu uzatvorenú vaničku obsahujúcu naplnené injekčné pero.
- Všetky zostávajúce naplnené injekčné perá vráťte do chladničky.
- Nájdite vhodný, dobre osvetlený a čistý povrch a položte naň nasledujúce pomôcky tak, aby ste ich mali na dosah:
 - injekčné pero naplnené Benlystou
 - tampón napustený alkoholom (*nie je súčasťou balenia*)
 - gázový štvorec alebo vatový tampón (*nie je súčasťou balenia*)
 - nádoba s tesne priliehajúcim viečkom na likvidáciu injekčného pera (*nie je súčasťou balenia*).
- **Nepristúpte k podaniu injekcie, ak nemáte k dispozícii všetky uvedené pomôcky.**

Vyberte naplnené pero

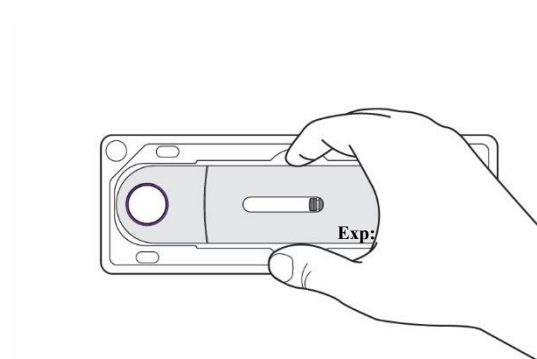
- Stiahnite fóliu z rohu vaničky. (*Obrázok 1*)

Obrázok 1



- Naplnené pero uchopte v strede (v blízkosti kontrolného okienka) a opatrne vyberte z vaničky. (Obrázok 2)

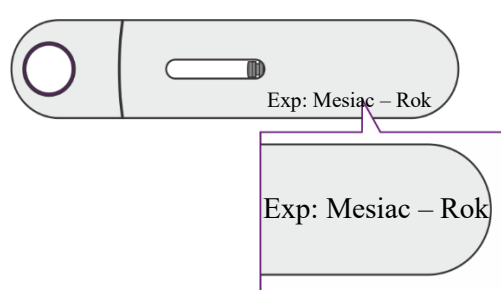
Obrázok 2



Skontrolujte dátum expirácie

- Skontrolujte dátum expirácie na naplnenom injekčnom pere. (Obrázok 3)

Obrázok 3



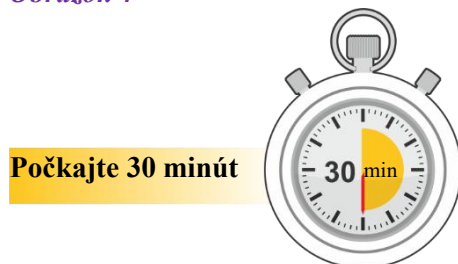
- Naplnené injekčné pero **nepoužite**, ak uplynul dátum expirácie.

2. Pripravte a skontrolujte naplnené injekčné pero

Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu

- Naplnené injekčné pero nechajte 30 minút pri izbovej teplote. (*Obrázok 4*) Podávanie injekcie studenej Benlysty môže trvať dlhšie a môže byť nepríjemné.

Obrázok 4

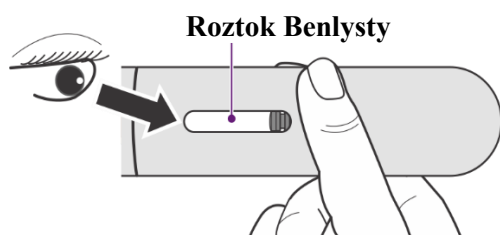


- **Neohrievajte** injekčné pero nijakým iným spôsobom. Napríklad, neohrievajte ho v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani pomocou priameho slnečného žiarenia.
- **Neodstraňujte** uzáver s krúžkom počas tohto kroku.

Skontrolujte roztok Benlysty

- Pozrite sa do kontrolného okienka, aby ste skontrolovali, či je roztok Benlysty číry až svetložltý. (*Obrázok 5*)
 - Výskyt jednej alebo viacerých vzduchových bubliniek v roztoku je normálny.

Obrázok 5



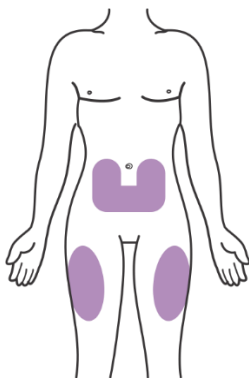
- Injekčné pero **nepoužite**, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

3. Zvoľte si miesto vpichu a očistite ho

Zvoľte si miesto vpichu

- Zvoľte si miesto vpichu (brucho alebo stehno), ako je znázornené na *Obrázku 6*.

Obrázok 6

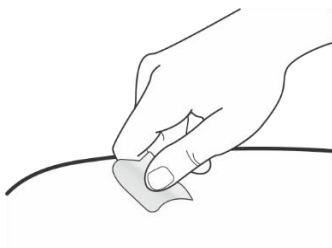


- Ak na podanie vašej celej dávky potrebujete 2 injekcie, medzi vpichmi jednotlivých injekcií nechajte odstup aspoň 5 cm (2 palce), ak ich podávate do rovnakého miesta.
- **Nepodajte si injekciu** zakaždým do úplne rovnakého miesta. Predídete tým stvrdnutiu kože.
- **Nepodajte si injekciu** do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá.
- **Nepodajte si injekciu** v okolí 5 cm (2 palcov) od pupka.

Očistite miesto vpichu

- Umyte si ruky.
- Očistite miesto vpichu tak, že ho utriete tampónom napusteným alkoholom (*Obrázok 7*). Kožu nechajte uschnúť na vzduchu.

Obrázok 7



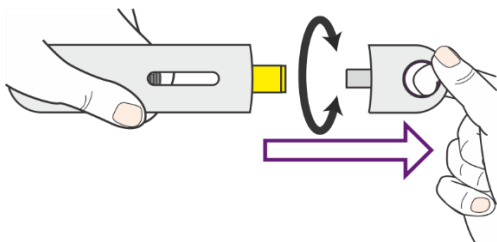
- **Nedotknite** sa znovu tohto miesta pred podaním injekcie.

4. Pripravte sa na podanie injekcie

Odstráňte uzáver s krúžkom.

- Uzáver s krúžkom odstráňte **až tesne pred** podaním injekcie.
- Odstráňte uzáver s krúžkom tak, že ho potiahnete alebo otočíte. Uzáver s krúžkom sa môže otočiť v smere hodinových ručičiek alebo proti smeru hodinových ručičiek. (*Obrázok 8*)

Obrázok 8

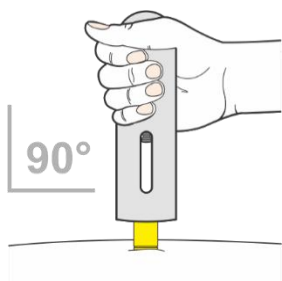


- **Nedávajte** uzáver s krúžkom naspäť na injekčné pero.

Umiestnite injekčné pero

- Držte injekčné pero pohodlne tak, aby ste videli kontrolné okienko. Je to dôležité kvôli tomu, aby ste overili, či bola podaná celá dávka. (*Obrázok 9*)

Obrázok 9



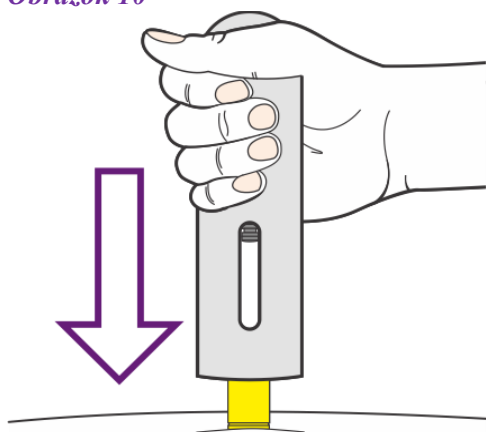
- Ak je to potrebné, spevnite miesto vpichu tak, že potiahnete alebo rozťahnete kožu.
- Umiestnite injekčné pero kolmo na miesto vpichu (pod 90° uhlom). Uistite sa, že zlatý kryt ihly sa dotýka kože celou svojou plochou.

5. Podajte si injekciu Benlysty a skontrolujte miesto vpichu

Začnite podávať injekciu

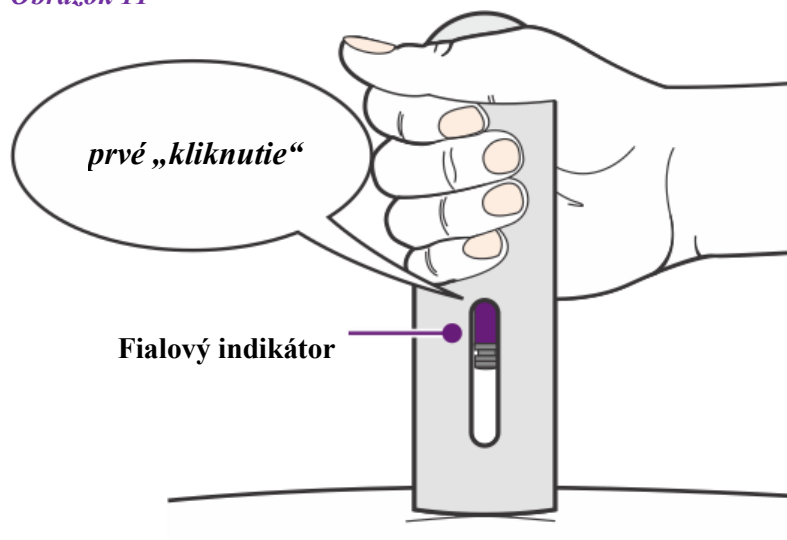
- Pevne zatlačte injekčné pero úplne nadol na mieste vpichu a držte ho v tejto polohe. (*Obrázok 10*)
 - To spôsobí, že sa do kože zavedie ihla a začne sa podávanie injekcie.

Obrázok 10



- Na začiatku podávania injekcie môžete začuť prvé „kliknutie“. V kontrolnom okienku uvidíte, že fialový indikátor sa začne posúvať. (Obrázok 11)

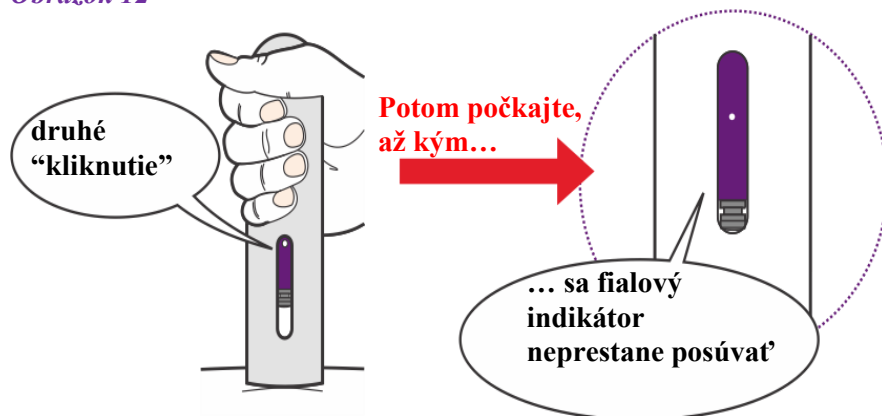
Obrázok 11



Dokončíte podávanie injekcie

- Injekčné pero stále držte zatlačené, až kým sa fialový indikátor neprestane posúvať.
- Môžete začuť druhé „kliknutie“ predtým, ako sa fialový indikátor prestane posúvať. (Obrázok 12)

Obrázok 12



- Môže trvať až 15 sekúnd, kým bude podávanie injekcie dokončené.
- Keď bude podávanie injekcie dokončené, vytiahnite injekčné pero z miesta vpichu.

Skontrolujte miesto vpichu

V mieste vpichu môže byť malé množstvo krvi.

- Ak je to potrebné, na miesto vpichu pritlačte vatový tampón alebo gázový štvorec.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.

6. Zlikvidujte použité injekčné pero

Zlikvidujte použité injekčné pero

- **Nedávajte** uzáver s krúžkom naspäť na injekčné pero.
- Vložte použité injekčné pero a uzáver s krúžkom do nádoby s tesne priliehajúcim viečkom.
- Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o pokyny na správnu likvidáciu použitého injekčného pera alebo nádoby s použitými injekčnými perami.
- **Nerecyklujte** použité injekčné pero alebo nádobu s použitými injekčnými perami, ani ich **nelikvidujte** domovým odpadom.

Písomná informácia pre používateľa

Benlysta 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke belimumab (belimumabum)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benlystu
3. Ako sa Benlysta používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benlystu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
Podrobný návod na použitie naplnenej injekčnej striekačky

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa

Benlysta vo forme subkutánnej injekcie je liek, ktorý sa používa na liečbu lupusu (systémového erytematózneho lupusu, SLE) u dospelých (vo veku 18 rokov a starších), ktorých ochorenie je stále vysoko aktívne napriek štandardnej liečbe. Benlysta sa tiež používa v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s aktívnou lupusovou nefritídou (zápal obličiek súvisiaci s lupusom).

Lupus je ochorenie, pri ktorom imunitný systém (systém, ktorý bojuje proti infekciám) napáda svoje vlastné bunky a tkanivá, čo spôsobuje zápal a poškodenie orgánov. Môže postihnúť takmer každý orgán v tele a usudzuje sa, že na jeho vzniku sa podieľa druh bielych krviniek nazývaných B-bunky.

Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonálnu protilátku*). Znižuje počet B-buniek v krvi blokovaním aktivity BLyS, čo je bielkovina, ktorá napomáha tomu, aby B-bunky žili dlhšie a u ľudí s lupusom sa nachádzajú vo vysokých hladinách.

Bude vám podávaná Benlysta, ako aj vaša zvyčajná liečba lupusu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benlystu

Nepoužívajte Benlystu

- ak ste **alergický** na belimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*).
➔ Ak sa vás to môže týkať, **poradte sa so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako použijete Benlystu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte v súčasnosti prebiehajúcu alebo dlhodobo trvajúcu **infekciu**, alebo ak infekcie mávate často. Váš lekár rozhodne, či môžete používať Benlystu.
- ak plánujete podstúpiť **očkovanie**, alebo ak ste očkovanie podstúpili v priebehu predchádzajúcich 30 dní. Niektoré očkovacie látky sa nesmú podať tesne pred začiatkom liečby alebo počas liečby Benlystou.
- ak máte lupus, ktorý postihuje **nervový systém**.
- ak ste **HIV pozitívny** alebo máte **nízke hladiny imunoglobulínu**.
- ak máte alebo ste mali **hepatitídu B alebo C**.
- ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu** alebo **transplantáciu kostnej drene** alebo **kmeňových buniek**.
- ak ste mali **rakovinu**.
- ak sa u vás po použití Benlysty niekedy objavila **závažná kožná vyrážka** alebo **odlupovanie kože, pľuzgiere** a/alebo **vredy** (bolestivé miesta) **v ústach**.

➔ Ak sa vás niektoré z uvedeného môže týkať, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu vrátane samovraždy. Ak sa u vás tieto stavy vyskytli v minulosti, povedzte to svojmu lekárovi. Ak sa u vás v ktoromkoľvek čase objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo chodte do nemocnice.**

Ak sa cítite sklúčený (depresívny) alebo máte myšlienky na sebapoškodenie alebo na spáchanie samovraždy, môže byť pre vás užitočné povedať to príbuznému alebo blízkemu priateľovi a požiadať ho, aby si prečítal túto písomnú informáciu. Mohli by ste ho požiadať, aby vám povedal, keď si bude robiť starosti kvôli zmenám vo vašej nálade alebo v správaní.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

➔ **Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Dávajte si pozor na významné príznaky

Osoby liečené liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcií vrátane zriedkavej, ale závažnej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

➔ **Prečítajte si informácie v odseku „Zvýšené riziko infekcie mozgu“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto lieku je potrebné, aby ste si vy a váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti zaznamenali číslo šarže Benlysty. Odporúča sa, aby ste si túto informáciu poznačili pre prípad, že by vás o ňu požiadali v budúcnosti.

Deti a dospelávajúci

Naplnená injekčná striekačka Benlysty vo forme subkutánnej injekcie nie je určená na podanie deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Benlysta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Vášho lekára informujte najmä vtedy, ak ste liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, čo zahŕňa akýkoľvek liek, ktorý ovplyvňuje B-bunky (na liečbu rakoviny alebo zápalových ochorení).

Používanie takýchto liekov v kombinácii s Benlystou môže znižovať činnosť imunitného systému. To u vás môže zvýšiť riziko vzniku závažnej infekcie.

Tehotenstvo a dojčenie

Antikoncepcia pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- **Používajte účinný spôsob antikoncepcie** počas liečby Benlystou a aspoň 4 mesiace po podaní poslednej dávky.

Tehotenstvo

Benlysta sa zvyčajne neodporúča, ak ste tehotná.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár rozhodne, či môžete používať Benlystu.
- **Ak počas liečby Benlystou otehotníete**, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Benlysta pravdepodobne môže prechádzať do materského mlieka. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, či máte ukončiť liečbu Benlystou počas dojčenia, alebo či máte ukončiť dojčenie počas liečby Benlystou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Benlysta môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Benlysta obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Benlysta obsahuje sodík

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

3. Ako sa Benlysta používa

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Benlysta sa musí podávať injekciou pod kožu v rovnaký deň každý týždeň.

Aké množstvo lieku sa používa

Dospelí (vo veku 18 rokov a starší)

Systémový lupus erythematosus

Odporúčaná dávka je 200 mg (celý obsah jednej injekčnej striekačky) raz za týždeň.

Lupusová nefritída

Odporúčaná dávka môže byť rôzna. Váš lekár predpíše dávku, ktorá je pre vás vhodná a ktorou je buď:

- dávka 200 mg (celý obsah jednej injekčnej striekačky) raz za týždeň,
alebo

- dávka 400 mg (celý obsah dvoch injekčných striekačiek v jeden deň) raz za týždeň počas 4 týždňov. Následne je odporúčaná dávka 200 mg (celý obsah jednej injekčnej striekačky) raz za týždeň.

Ak chcete zmeniť deň podania lieku

Podajte si dávku v nanovo zvolenom dni (aj keby to znamenalo, že od podania poslednej dávky uplynie menej ako jeden týždeň). Dodržiavajte novú týždennú schému od zvoleného dňa.

Podanie injekcie Benlysty

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu opatrovateľovi ukázu, ako podať injekciu Benlysty. Prvá injekcia Benlysty naplnenej v injekčnej striekačke vám bude podaná pod dohľadom vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Po tom, ako budete zaškolený v používaní injekčnej striekačky, sa váš lekár alebo zdravotná sestra môžu rozhodnúť, že si injekciu môžete podávať vy sám alebo že vám ju môže podávať váš opatrovateľ. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám tiež povedia, na aké prejavy a príznaky si máte dávať pozor počas používania Benlysty, pretože sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie (pozri „*Alergické reakcie*“ v časti 4).

Benlysta sa má vpichnúť pod kožu do oblasti brucha alebo hornej časti nohy (stehna).

Benlysta sa podáva pod kožu (*subkutánne*) a nesmie sa vpichnúť do žily (*vnútrožilovo*).

Návod na použitie naplnenej injekčnej striekačky je uvedený na konci tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac Benlysty, ako máte

Ak sa to stane, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ktorí vás budú sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby budú tieto príznaky liečiť. Ak je to možné, ukážte im balenie lieku alebo túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete použiť Benlystu

Vpichnete si vynechanú dávku hneď, ako si na ňu spomeniete. Potom pokračujte vo zvyčajnej týždennej schéme alebo začnite novú týždennú schému odo dňa podania vynechanej dávky. Ak si neuvedomíte, že ste vynechali dávku, pokým nenastane čas podať ďalšiu dávku, stačí, ak si vpichnete túto ďalšiu plánovanú dávku.

Ukončenie liečby Benlystou

Váš lekár rozhodne, či je u vás potrebné ukončiť používanie Benlysty.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej kožnej reakcie, **prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté fláky na trupe, fláky sú terčovité alebo kruhové škvrny, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza). Tieto vedľajšie účinky boli hlásené s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Alergické reakcie – ihneď vyhľadajte lekársku pomoc

Benlysta môže spôsobiť reakciu na podanie injekcie alebo alergickú reakciu (*reakciu z precitlivenosti*). Sú to časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Občas môžu byť závažné (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) a môžu byť život ohrozujúce. Výskyt týchto závažných reakcií je pravdepodobnejší v deň podania prvej alebo druhej dávky Benlysty, alebo môžu byť oneskorené a vyskytnúť sa niekoľko dní po jej podaní.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo reakcie súvisiacej s podaním injekcie, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice:**

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním alebo namáhavé dýchanie
- vyrážka
- svrbivé vyvýšené hrčky alebo žihľavka.

Zriedkavo sa tiež môžu vyskytnúť menej závažné oneskorené reakcie na Benlystu, zvyčajne 5 až 10 dní po podaní injekcie.

Patria medzi ne príznaky ako vyrážka, pocit na vracanie, únava, bolesť svalov, bolesť hlavy alebo opuch tváre.

Ak sa u vás tieto príznaky objavia, hlavne ak sa u vás súčasne vyskytnú dva alebo viaceré z nich:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Infekcie

Benlysta u vás môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií vrátane infekcií močových ciest a dýchacích ciest. Infekcie sú veľmi časté a môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Niektoré infekcie môžu byť závažné a v menej častých prípadoch môžu spôsobiť smrť.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov infekcie:

- horúčka a/alebo triaška
- kašeľ, dýchacie ťažkosti
- hnačka, vracanie
- pocit pálenia pri močení; časté močenie
- teplota, červená alebo bolestivá koža alebo bolestivé miesta na tele.

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu. Depresia môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb, samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb. Ak sa cítite sklľúčený (depresívny), máte myšlienky na sebapoškodenie alebo iné tiesnivé myšlienky, alebo ak trpíte depresiou a zistíte, že sa cítite horšie alebo že máte nové príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekcie mozgu

Lieky, ktoré oslabujú imunitný systém, vrátane Benlysty, vás môžu vystaviť vyššiemu riziku vzniku zriedkavej, ale závažnej a život ohrozujúcej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

Príznaky PML zahŕňajú:

- výpadok pamäti
- sťažné myslenie
- ťažkosti s rozprávaním alebo s chôdzou
- strata zraku.

➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo podobné problémy, ktoré pretrvávajú počas niekoľkých dní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Ak ste tieto príznaky mali pred začiatkom liečby Benlystou:

➔ **ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek zmeny v týchto príznakoch.**

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- bakteriálne infekcie (*pozri „Infekcie“ vyššie*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- vysoká teplota alebo horúčka
- reakcie v mieste vpichu, napríklad: vyrážka, začervenanie, svrbenie alebo opuch kože v mieste vpichnutia Benlysty
- svrbivá, vyvýšená vyrážka (žihľavka), kožná vyrážka
- nízky počet bielych krviniek (môže sa zistiť krvnými testami)
- infekcia nosa, hrdla alebo žalúdka
- bolesť rúk alebo nôh
- migréna
- pocit na vracanie, hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benlystu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá injekčná striekačka naplnená Benlystou sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas najviac 12 hodín - pokiaľ je chránená pred svetlom. Po vybratí z chladničky sa injekčná striekačka **musí použiť do 12 hodín alebo sa po ich uplynutí musí zlikvidovať**.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benlysta obsahuje

Liečivo je belimumab.

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

Ďalšie zložky sú arginíniumchlorid, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda na injekciu. Pre ďalšie informácie o obsahu polysorbátu 80 a sodíka, pozri časť 2.

Ako vyzerá Benlysta a obsah balenia

Benlysta sa dodáva vo forme 1 ml bezfarebného až svetložltého roztoku naplneného v injekčnej striekačke s vrchnákom ihly na jednorazové použitie.

Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Podrobný návod na použitie naplnenej injekčnej striekačky

Raz za týždeň: len pre dospelých

Najskôr si prečítajte tieto časti

Dodržiujte nasledujúce pokyny na správne použitie naplnenej injekčnej striekačky. Nedodržanie týchto pokynov môže ovplyvniť správnu funkciu naplnenej injekčnej striekačky. Bude tiež potrebné, aby ste boli zaškolení na používanie naplnenej injekčnej striekačky.

Benlysta sa podáva **iba pod kožu** (*subkutánne*).

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto lieku je potrebné, aby ste si vy a váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti zaznamenali číslo šarže Benlysty. Odporúča sa, aby ste si túto informáciu poznačili pre prípad, že by vás o ňu požiadali v budúcnosti.

Uchovávanie

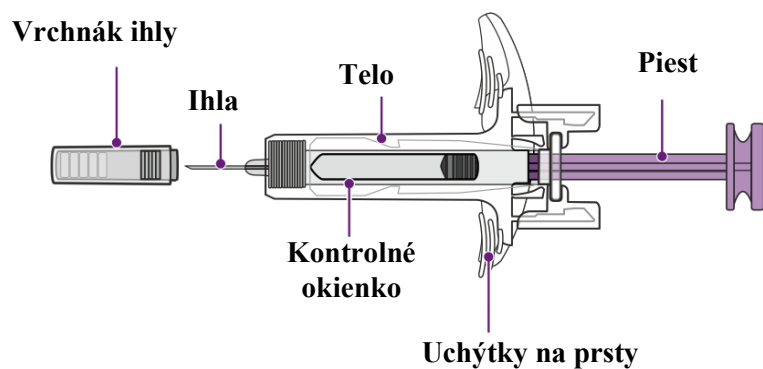
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v chladničke a vyberte ju z nej 30 minút pred použitím.
- Uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Chráňte pred teplom a svetlom.
- **Neuchovávajte** v mrazničke. Ak bola naplnená injekčná striekačka zmrazená, **nepoužívajte ju**, aj keď je už rozmrazená.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužite** a ani ju **neodkladajte** naspäť do chladničky, ak ste ju ponechali pri izbovej teplote dlhšie ako 12 hodín.

Upozornenia

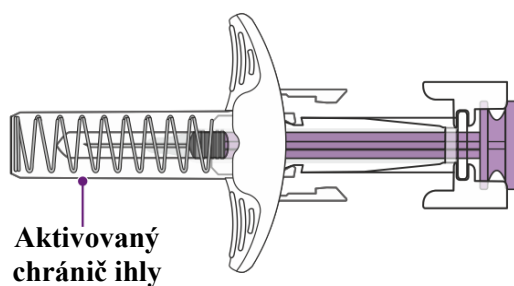
- Naplnená injekčná striekačka sa smie použiť iba raz a potom sa má zlikvidovať.
- O injekčnú striekačku naplnenú Benlystou sa **nedel'te** s inou osobou.
- Naplnenou injekčnou striekačkou **netraste**.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužite**, ak spadla na tvrdý povrch.
- Vrchnák ihly **neodstraňujte** až do času tesne pred podaním injekcie.

Časti injekčnej striekačky naplnenej Benlystou

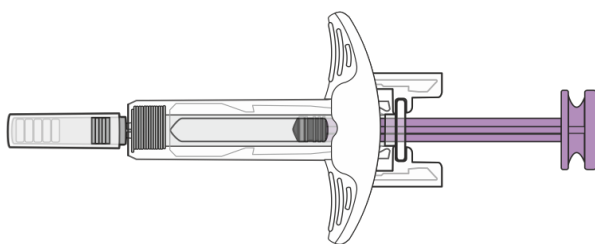
Pred použitím



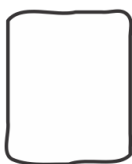
Po použití – ihla je zakrytá chráničom ihly



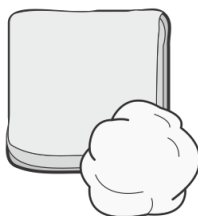
Pomôcky, ktoré potrebujete na podanie injekcie



Injekčná striekačka naplnená Benlystou



Tampón napustený alkoholom (nie je súčasťou balenia)



Gázový štvorec alebo vatový tampón (nie je súčasťou balenia)

1. Pripravte si pomôcky a skontrolujte ich

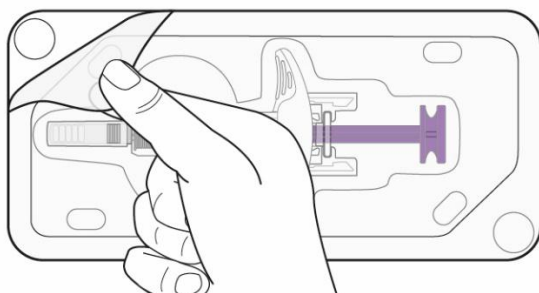
Pripravte si pomôcky

- Vyberte z chladničky jednu uzatvorenú vaničku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku.
- Všetky zostávajúce naplnené injekčné striekačky vráťte do chladničky.
- Nájdite vhodný, dobre osvetlený a čistý povrch a položte naň nasledujúce pomôcky tak, aby ste ich mali na dosah:
 - injekčná striekačka naplnená Benlystou
 - tampón napustený alkoholom (*nie je súčasťou balenia*)
 - gázový štvorec alebo vatový tampón (*nie je súčasťou balenia*)
 - nádoba s tesne priliehajúcim viečkom na likvidáciu injekčnej striekačky (*nie je súčasťou balenia*).
- **Nepristúpte** k podaniu injekcie, ak nemáte k dispozícii všetky uvedené pomôcky.

Vyberte naplnenú injekčnú striekačku

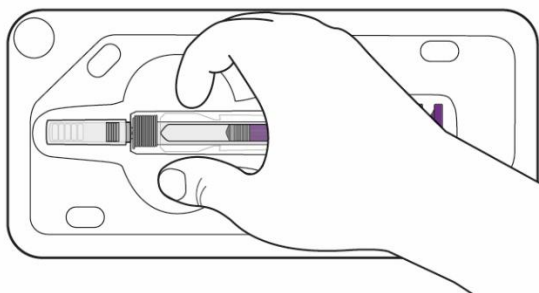
- Stiahnite fóliu z rohu vaničky. (*Obrázok 1*)

Obrázok 1



- Naplnenú injekčnú striekačku uchopte v strede (v blízkosti kontrolného okienka) a opatrne vyberte z vaničky. (*Obrázok 2*)

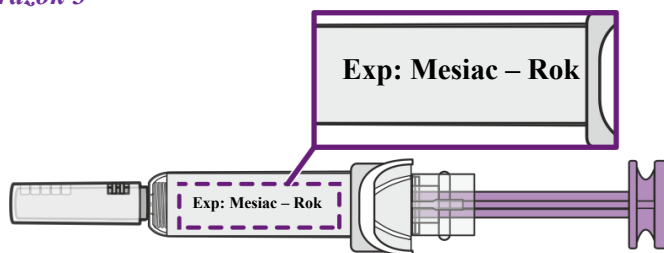
Obrázok 2



Skontrolujte dátum expirácie

- Skontrolujte dátum expirácie na naplnenej injekčnej striekačke. (*Obrázok 3*)

Obrázok 3



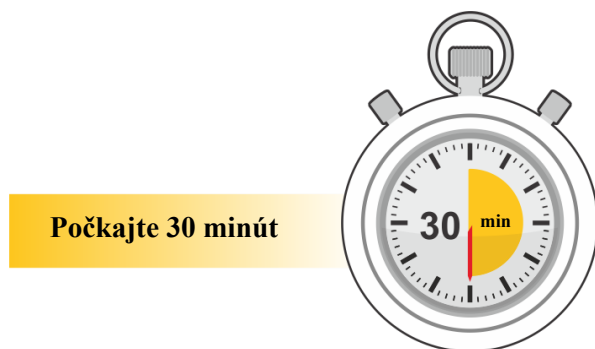
- Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužite**, ak uplynul dátum expirácie.

2. Pripravte a skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku

Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu

- Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 30 minút pri izbovej teplote. (Obrázok 4) Podávanie injekcie studenej Benlysty môže trvať dlhšie a môže byť nepríjemné.

Obrázok 4

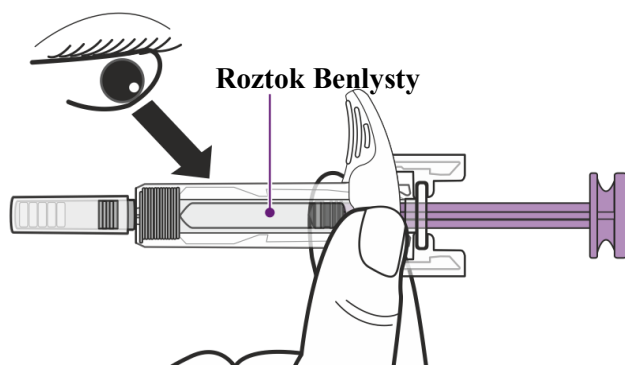


- **Neohrievajte** injekčnú striekačku nijakým iným spôsobom. Napríklad, neohrievajte ju v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani pomocou priameho slnečného žiarenia.
- **Neodstraňujte vrchnák ihly** počas tohto kroku.

Skontrolujte roztok Benlysty

- Pozrite sa do kontrolného okienka, aby ste skontrolovali, či je roztok Benlysty číry až svetložltý. (Obrázok 5)
 - Výskyt jednej alebo viacerých vzduchových bubliniek v roztoku je normálny.

Obrázok 5



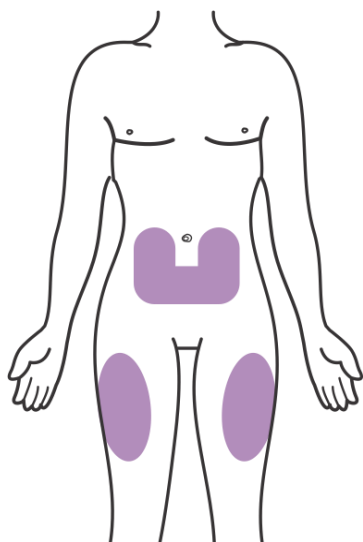
- Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

3. Zvoľte si miesto vpichu a očistite ho

Zvoľte si miesto vpichu

- Zvoľte si miesto vpichu (brucho alebo stehno), ako je znázornené na *Obrázku 6*.

Obrázok 6

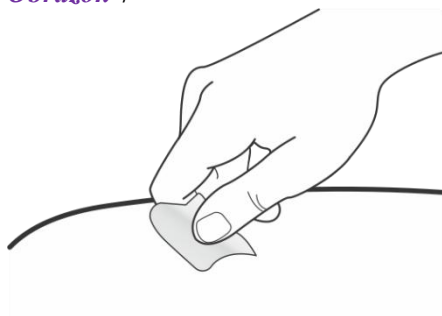


- Ak na podanie vašej celej dávky potrebujete 2 injekcie, medzi vpichmi jednotlivých injekcií nechajte odstup aspoň 5 cm (2 palce), ak ich podávate do rovnakého miesta.
- **Nepodajte si injekciu** zakaždým do úplne rovnakého miesta. Predídete tým stvrdnutiu kože.
- **Nepodajte si injekciu** do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá.
- **Nepodajte si injekciu** v okolí 5 cm (2 palcov) od pupka.

Očistite miesto vpichu

- Umyte si ruky.
- Očistite miesto vpichu tak, že ho utriete tampónom napusteným alkoholom (*Obrázok 7*). Kožu nechajte uschnúť na vzduchu.

Obrázok 7



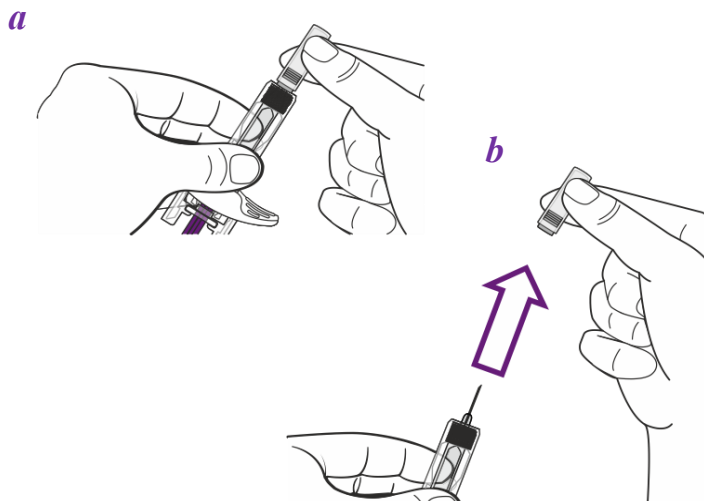
- **Nedotknite sa** znovu tohto miesta pred podaním injekcie.

4. Pripravte sa na podanie injekcie

Odstráňte vrchnák ihly

- Vrchnák ihly odstráňte až tesne pred podaním injekcie.
- Držte naplnenú injekčnú striekačku za telo a ihlu nasmerujte mimo vás. (Obrázok 8a)
- Odstráňte vrchnák ihly tak, že ho v priamom smere potiahnete. (Obrázok 8b)

Obrázok 8



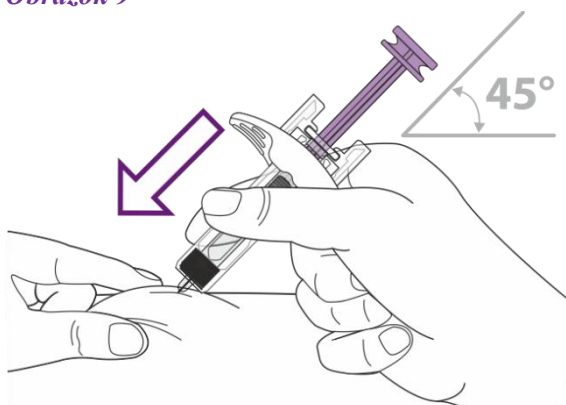
- Na hrote ihly môžete vidieť kvapku tekutiny. Je to normálne.
- **Nedovoľte**, aby sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.
- **Neodstrekujte** vzduchové bublinky z injekčnej striekačky.
- **Nedávajte** vrchnák ihly naspäť na injekčnú striekačku.

5. Podajte injekciu Benlysty a skontrolujte miesto vpichu

Zaved'te ihlu

- Držte injekčnú striekačku jednou rukou.
- Použite vašu voľnú ruku na jemné stlačenie kože a vytvorenie kožnej riasy v mieste vpichu. (Obrázok 9)
- Zaved'te celú ihlu do kožnej riasy pod miernym uhlom (45°) rýchlym a ráznym pohybom (ako pri hode šípky).

Obrázok 9

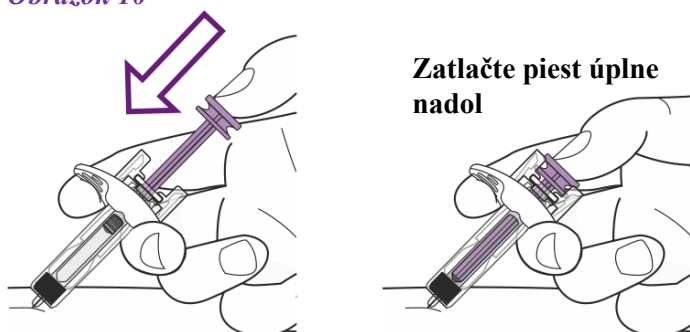


- Po tom, ako je ihla úplne zavedená, uvoľnite kožnú riasu.

Dokončíte podávanie injekcie

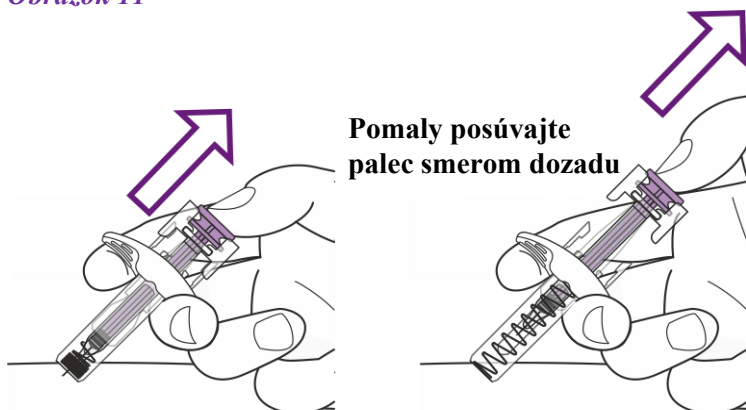
- Zatlačte piest úplne nadol, až kým nebude vpichnutý celý roztok. (Obrázok 10)

Obrázok 10



- Injekčnú striekačku držte v rovnakej polohe a začnite pomaly posúvať palec smerom dozadu, čo umožní vysúvanie piesta (Obrázok 11).
 - Ihla sa automaticky vytiahne do chrániča ihly.

Obrázok 11



Skontrolujte miesto vpichu

V mieste vpichu môže byť malé množstvo krvi.

- Ak je to potrebné, na miesto vpichu pritlačte vatový tampón alebo gázový štvorec.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.

6. Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku

Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku

- Vložte použitú injekčnú striekačku a vrchnák ihly do nádoby s tesne priliehajúcim viečkom.
- Požiadajte svojho lekára alebo lekárnik o pokyny na správnu likvidáciu použitej injekčnej striekačky alebo nádoby s použitými injekčnými striekačkami.
- **Nerecyklujte** použitú injekčnú striekačku alebo nádobu s použitými injekčnými striekačkami ani ich **nelikvidujte** domovým odpadom.

Písomná informácia pre používateľa

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát

belimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Benlysta
3. Ako sa Benlysta používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benlystu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Benlysta a na čo sa používa

Benlysta vo forme infúzie je liek, ktorý sa používa na liečbu lupusu (systémového erytematózneho lupusu, SLE) u dospelých a detí (vo veku 5 rokov a starších), ktorých ochorenie je stále vysoko aktívne napriek štandardnej liečbe. Benlysta sa tiež používa v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu dospelých (vo veku 18 rokov alebo starších) s aktívnou lupusovou nefritídou (zápal obličiek súvisiaci s lupusom).

Lupus je ochorenie, pri ktorom imunitný systém (systém, ktorý bojuje proti infekciám) napáda svoje vlastné bunky a tkanivá, čo spôsobuje zápal a poškodenie orgánov. Môže postihnúť takmer každý orgán v tele a usudzuje sa, že na jeho vzniku sa podieľa druh bielych krviniek nazývaných B-bunky.

Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonálnu protilátku*). Znižuje počet B-buniek v krvi blokovaním aktivity BLYS, čo je bielkovina, ktorá napomáha k tomu, aby B-bunky žili dlhšie a u ľudí s lupusom sa nachádza vo vysokých hladinách.

Bude vám podávaná Benlysta, ako aj vaša zvyčajná liečba lupusu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Benlysta

Benlystu nesmiete dostať

- ak ste **alergický** na belimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
➔ Ak sa vás to môže týkať, **poradte sa so svojím lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám bude podaná Benlysta, obráťte sa na svojho lekára

- ak máte v súčasnosti prebiehajúcu alebo dlhodobo trvajúcu **infekciu** (*pozri časť 4*), alebo ak infekcie mávate často. Váš lekár rozhodne, či vám Benlysta môže byť podaná.
- ak plánujete podstúpiť **očkovanie**, alebo ak ste očkovanie podstúpili v priebehu predchádzajúcich 30 dní. Niektoré očkovacie látky sa nesmú podať tesne pred začiatkom liečby alebo počas liečby Benlystou.
- ak máte lupus, ktorý postihuje **nervový systém**.
- ak ste **HIV pozitívny** alebo máte **nízke hladiny imunoglobulínu**.
- ak máte alebo ste mali **hepatitídu B alebo C**.
- ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu** alebo **transplantáciu kostnej drene** alebo **kmeňových buniek**.
- ak ste mali **rakovinu**.
- ak sa u vás po použití Benlysty niekedy objavila **závažná kožná vyrážka** alebo **odlupovanie kože, pľuzgiere** a/alebo **vredy** (bolestivé miesta) **v ústach**.

➔ Ak sa vás niektoré z uvedeného môže týkať, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu vrátane samovraždy. Ak sa u vás tieto stavy vyskytli v minulosti, povedzte to svojmu lekárovi. Ak sa u vás v ktoromkoľvek čase objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice.**

Ak sa cítite sklúčený (depresívny) alebo máte myšlienky na sebapoškodenie alebo na spáchanie samovraždy, môže byť pre vás užitočné povedať to príbuznému alebo blízkemu priateľovi a požiadať ho, aby si prečítal túto písomnú informáciu. Mohli by ste ho požiadať, aby vám povedal, keď si bude robiť starosti kvôli zmenám vo vašej nálade alebo v správaní.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou Benlystou boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

➔ **Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Dávajte si pozor na významné príznaky

Osoby liečené liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcií vrátane zriedkavej, ale závažnej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

➔ **Prečítajte si informácie v odseku „Zvýšené riziko infekcie mozgu“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto lieku je potrebné, aby váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti zaznamenal číslo šarže Benlysty do vášho zdravotného záznamu. Možno si tiež chcete poznačiť túto informáciu pre prípad, že by vás o ňu požiadali v budúcnosti.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený na použitie u:

- detí mladších ako 5 rokov so SLE
- detí a dospelávajúcich (mladších ako 18 rokov) s aktívnou lupusovou nefritídou.

Iné lieky a Benlysta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Vášho lekára informujte najmä vtedy, ak ste liečený liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, čo zahŕňa:

- akýkoľvek liek, ktorý ovplyvňuje B-bunky (na liečbu rakoviny alebo zápalových ochorení).

Používanie takýchto liekov v kombinácii s Benlystou môže znižovať činnosť imunitného systému. To u vás môže zvýšiť riziko vzniku závažnej infekcie.

Tehotenstvo a dojčenie

Antikoncepcia pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- **Používajte účinný spôsob antikoncepcie** počas liečby Benlystou a aspoň 4 mesiace po podaní poslednej dávky.

Tehotenstvo

Benlysta sa zvyčajne neodporúča, ak ste tehotná.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár rozhodne, či vám Benlysta môže byť podaná.
- **Ak počas liečby Benlystou otehotníete**, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Benlysta pravdepodobne môže prechádzať do materského mlieka. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, či máte ukončiť liečbu Benlystou počas dojčenia, alebo či máte ukončiť dojčenie počas liečby Benlystou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Benlysta môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Benlysta obsahuje polysorbát 80

Benlysta 120 mg prášok na infúzny koncentrát: Tento liek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke.

Benlysta 400 mg prášok na infúzny koncentrát: Tento liek obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte nejaké známe alergie.

Benlysta obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým však, ako je vám alebo vášmu dieťaťu podaná Benlysta je zmiešaná s roztokom, ktorý obsahuje sodík. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak ste vy alebo vaše dieťa na diéte s nízkym obsahom soli.

3. Ako sa Benlysta používa

Zdravotná sestra alebo lekár vám Benlystu podá infúziou do žily (vnútrožilovou infúziou) počas jednej hodiny.

Dospelí a deti (vo veku 5 rokov a staršie)

Váš lekár určí presnú dávku podľa vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 10 mg na kilogram (kg) telesnej hmotnosti.

Benlysta vám bude zvyčajne podaná v prvý deň liečby, potom znovu o 14 a 28 dní neskôr. Následne vám Benlysta bude zvyčajne podávaná raz za 4 týždne.

Liek podaný pred infúziou

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám pred podaním Benlysty podá lieky, ktoré pomáhajú znižovať výskyt akýchkoľvek reakcií na infúziu. Medzi takéto lieky môže patriť typ lieku nazývaný antihistaminikum a liek na predchádzanie vzniku vysokej teploty. Budete pozorne sledovaný a ak by sa u vás predsa len vyskytli nejaké reakcie, budú liečené.

Ukončenie liečby Benlystou

Váš lekár rozhodne, či je u vás potrebné ukončiť podávanie Benlysty.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej kožnej reakcie, **prestaňte Benlystu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:**

- červenkasté flaky na trupe, flaky sú terčovité alebo kruhové škvrny, často s pl'uzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza). Tieto vedľajšie účinky boli hlásené s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Alergické reakcie – ihneď vyhľadajte lekársku pomoc

Benlysta môže spôsobiť reakciu na infúziu alebo alergickú reakciu (*reakciu z precitlivenosti*).

Sú to časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Občas môžu byť závažné (menej časté, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) a môžu ohrozovať život. Výskyt závažných reakcií je pravdepodobnejší v deň podania prvej alebo druhej dávky Benlysty, alebo môžu byť oneskorené a vyskytnúť sa niekoľko dní po jej podaní.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alergickej reakcie alebo reakcie na infúziu, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním alebo namáhavé dýchanie
- vyrážka
- svrbivé vyvýšené hrčky alebo žihľavka.

Zriedkavo sa tiež môžu vyskytnúť menej závažné oneskorené reakcie na Benlystu, zvyčajne 5 až 10 dní po podaní infúzie.

Patria medzi ne príznaky ako vyrážka, pocit na vracanie, únava, bolesť svalov, bolesť hlavy alebo opuch tváre.

Ak sa u vás tieto príznaky objavia, hlavne ak sa u vás súčasne vyskytnú dva alebo viaceré z nich:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Infekcie

Benlysta u vás môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií vrátane infekcií močových ciest a dýchacích ciest, mladšie deti môžu mať zvýšené riziko. Infekcie sú veľmi časté a môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Niektoré infekcie môžu byť závažné a v menej častých prípadoch môžu spôsobiť smrť.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov infekcie:

- horúčka a/alebo triaška
- kašeľ, dýchacie ťažkosti
- hnačka, vracanie

- pocit pálenia pri močení; časté močenie
 - teplá, červená alebo bolestivá koža alebo bolestivé miesta na tele.
- ➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Depresia a samovražda

Počas liečby Benlystou boli hlásené prípady depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu. Depresia môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb, samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb. Ak sa cítite sklúčený (depresívny), máte myšlienky na sebapoškodenie alebo iné tiesnivé myšlienky, alebo ak trpíte depresiou a zistíte, že sa cítite horšie alebo že máte nové príznaky:

➔ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice.**

Zvýšené riziko infekcie mozgu

Lieky, ktoré oslabujú imunitný systém, vrátane Benlysty, vás môžu vystaviť vyššiemu riziku vzniku zriedkavej, ale závažnej a život ohrozujúcej infekcie mozgu nazývanej *progresívna multifokálna leukoencefalopatia* (PML).

Príznaky PML zahŕňajú:

- výpadok pamäti
 - sťažené myslenie
 - ťažkosti s rozprávaním alebo s chôdzou
 - strata zraku.
- ➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo podobné problémy, ktoré pretrvávajú počas niekoľkých dní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Ak ste tieto príznaky mali pred začiatkom liečby Benlystou:

➔ **ihneď oznámte svojmu lekárovi**, ak spozorujete akékoľvek zmeny v týchto príznakoch.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bakteriálne infekcie (*pozri „Infekcie“ vyššie*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- vysoká teplota alebo horúčka
- svrbivá, vyvýšená vyrážka (žihľavka), kožná vyrážka
- nízky počet bielych krviniek (môže sa zistiť krvnými testami)
- infekcia nosa, hrdla alebo žalúdka
- bolesť rúk alebo nôh
- migréna
- pocit na vracanie, hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benlystu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benlysta obsahuje

- Liečivo je belimumab.
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 120 mg belimumabu.
Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg belimumabu.
Po rekonštitúcii roztok obsahuje 80 mg belimumabu na ml.
- Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), trinátriumcitrát (E 331), sacharóza a polysorbát 80 (E 433). Pre ďalšie informácie o obsahu polysorbátu 80 a sodíka, pozri časť 2.

Ako vyzerá Benlysta a obsah balenia

Benlysta sa dodáva vo forme bieleho až šedobieleho prášku na infúzny roztok, v sklenenej injekčnej liekovke so silikónovanou gumovou zátkou a vyklápacím hliníkovým viečkom.

V každom balení je 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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 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

Latvija

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie a zaobchádzanie – rekonštitúcia, riedenie a podanie

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

1) Ako rekonštituovať Benlystu

Rekonštitúcia a riedenie sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

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

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

UPOZORNENIE: Obsah 5 ml a 20 ml injekčných liekoviek sa rekonštituuje pomocou rôznych objemov riediaceho roztoku, pozri nižšie uvedené:

Injekčná liekovka so 120 mg liečiva

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

Injekčná liekovka so 400 mg liečiva

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

Množstvo Benlysty	Veľkosť injekčnej liekovky	Objem riediaceho roztoku	Konečná koncentrácia
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Je potrebné aby sa prúd vody na injekciu nasmeroval na stenu injekčnej liekovky, aby sa minimalizovalo spenenie. Injekčnou liekovkou jemne krúžte 60 sekúnd. Počas rekonštitúcie nechajte injekčnú liekovku postáť pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C), injekčnou liekovkou jemne krúžte 60 sekúnd každých 5 minút, kým sa prášok nerozpustí. Obsah injekčnej liekovky nepretrepávajte. Rekonštitúcia je zvyčajne ukončená v priebehu 10 až 15 minút po pridaní vody, ale môže trvať až 30 minút. Rekonštituovaný roztok chráňte pred slnečným svetlom.

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

2) Pred riedením Benlysty

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

Injekčná liekovka so 120 mg liečiva

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

Injekčná liekovka so 400 mg liečiva

Po rekonštitúcii sa môže z každej 20 ml injekčnej liekovky odobrať objem 5 ml (zodpovedajúci 400 mg belimumabu).

3) Ako riediť infúzny roztok

Rekonštituovaný liek sa riedi na 250 ml roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo infúznym Ringerovým roztokom s laktátom. U pacientov, ktorých telesná hmotnosť je nižšia alebo rovná 40 kg, sa môže zväziť použitie infúzných vakov so 100 ml týchto riediacich roztokov pod podmienkou, že výsledná koncentrácia belimumabu v infúznom vaku neprekročí 4 mg/ml.

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

Z 250 ml (alebo 100 ml) infúzneho vaku alebo infúznej fľaše s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo s infúznym Ringerovým roztokom s laktátom odoberte a zlikvidujte objem rovnajúci sa objemu rekonštituovaného roztoku Benlysty potrebného pre dávku pre pacienta. Potom pridajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku Benlysty do infúzneho vaku alebo infúznej fľaše. Vak alebo fľašu jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepoužitý roztok v injekčných liekovkách sa musí zlikvidovať.

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

Rekonštituovaný roztok, ak sa nepoužije ihneď, sa musí chrániť pred priamym slnečným svetlom a uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Roztoky riedené roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo infúznym Ringerovým roztokom s laktátom sa môžu uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

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

4) Ako podávať riedený roztok

Benlysta sa podáva infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Benlysta sa nesmie podávať infúziou súbežne s inými látkami rovnakou intravenóznou hadičkou. Nepozorovali sa inkompatibility medzi Benlystou a polyvinylchloridovými alebo polyolefinovými infúznymi vakmi.