

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg belimumaba.

Belimumab je humano monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , pridobljeno v celični liniji sesalcev (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNK.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 0,1 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 6 in z osmolalnostjo 270 – 320 mOsm/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Benlysta je indicirano kot dodatno zdravilo pri bolnikih, starih 5 let in več, z aktivnim, na avtoprotitelesa pozitivnim sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - *systemic lupus erythematosus*), ki imajo kljub standardnemu zdravljenju visoko stopnjo bolezenske aktivnosti (npr. pozitivno anti-dvDNK in nizek komplement) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Benlysta je v kombinaciji z osnovnim imunosupresivnim zdravljenjem indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Benlysta mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju SLE. Prvo subkutano injiciranje zdravila Benlysta je priporočljivo opraviti pod nadzorom zdravnika in v okolju, ki je ustrezno opremljeno za obvladovanje preobčutljivostnih reakcij, če bi se pojavile. Zdravnik mora bolnika ustrezno usposobiti za podkožno injiciranje in ga seznaniti z znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Bolnik si lahko sam injicira zdravilo Benlysta, ali mu ga injicira njegov negovalec, ko zdravnik presodi, da je to primerno.

Bolnikom, starim manj kot 10 let, mora zdravilo Benlysta dati zdravstveni delavec ali izučen negovalec.

## Odmerjanje

### SLE

Bolnikovo stanje je treba stalno ocenjevati. Če se urejenost bolezni po 6 mesecih zdravljenja ne izboljša, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Benlysta.

#### *Odrasli*

Priporočeni odmerek je 200 mg enkrat na teden subkutano. Odmerjanje ne temelji na telesni masi (glejte poglavje 5.2).

#### *Otroci in mladostniki (stari 5 do manj kot 18 let)*

Priporočeni subkutani odmerek temelji na telesni masi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

| Telesna masa  | Priporočeni odmerek    |
|---------------|------------------------|
| ≥ 50 kg       | 200 mg enkrat tedensko |
| 30 do < 50 kg | 200 mg vsakih 10 dni   |
| 15 do < 30 kg | 200 mg vsaka 2 tedna   |

### Lupusni nefritis

#### *Odrasli*

Pri bolnikih, ki začnajo zdravljenje aktivnega lupusnega nefritisa z zdravilom Benlysta, je priporočena shema odmerjanja 400 mg odmerek (dve 200 mg injekciji) enkrat na teden za 4 odmerke, po tem pa 200 mg enkrat na teden. Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje aktivnega lupusnega nefritisa z zdravilom Benlysta, je priporočeni odmerek 200 mg enkrat na teden. Zdravilo Benlysta se uporablja v kombinaciji s kortikosteroidi in mikofenolatом ali ciklofosfamidom za indukcijo ali mikofenolatом oziroma azatioprinom za vzdrževanje. Bolnikovo stanje je treba stalno ocenjevati.

### Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka je priporočljivo, da se zdravilo uporabi čim prej. Potem lahko bolnik nadaljuje uporabo na svoj običajni dan dajanja zdravila, ali začne nov urnik od dne, ko je injiciral pozabljeni odmerek.

### Sprememba načrtovanega dneva odmerjanja

Če bolnik želi spremeniti načrtovan dan dajanja zdravila, lahko nov odmerek uporabi na novoizbrani dan v tednu. Potem lahko nadaljuje z novim urnikom od tistega dne naprej, tudi če je presledek med odmerkoma enkrat krajši kot običajno.

### Prehod z intravenske na subkutano uporabo

#### *SLE*

Če bolnik s SLE prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je treba prvo subkutano injekcijo dati od 1 do 4 tedne po zadnjem intravenskem odmerku (glejte poglavje 5.2).

#### *Lupusni nefritis*

Če bolnik z lupusnim nefritisom prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je priporočljivo dati prvi odmerek 200 mg subkutane injekcije od 1 do 2 tedna po zadnjem intravenskem odmerku. Ta prehod se lahko izvede kadarkoli po tem, ko bolnik dobi prva 2 intravenska odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Posebne skupine bolnikov

### Starejši

Podatki o bolnikih, starih 65 let in več, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Benlysta je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

Belimumab so preučevali pri majhnem številu bolnikov s SLE in okvaro ledvic.

Na podlagi informacij, ki so na voljo, bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Vendar pa je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic priporočljiva previdnost, ker zanje ni podatkov (glejte poglavje 5.2).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli specifičnih študij z zdravilom Benlysta. Ni verjetno, da bi bolniki z okvaro jeter potrebovali prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

*SLE* Varnost in učinkovitost subkutane uporabe zdravila Benlysta pri otrocih, mlajših od 5 let ali s telesno maso manj kot 15 kg, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

*Lupusni nefritis* Varnost in učinkovitost subkutane uporabe zdravila Benlysta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, s hudim aktivnim lupusnim nefritisom nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Napolnjen injekcijski peresnik se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Priporočeni mesti injiciranja sta trebuh ali stegno. V primeru injiciranja v isti predel je treba bolnika opozoriti, naj za vsako injekcijo uporabi drugo mesto injiciranja; zdravila ne sme injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Kadar se na isto mesto injicira 400 mg odmerka, je priporočljivo, da se 2 posamezni 200 mg injekciji injicira vsaj 5 cm narazen.

Izčrpna navodila za subkutano injiciranje zdravila Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku so navedena na koncu navodila za uporabo (glejte Navodila korak za korakom).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo Benlysta ni raziskano v naslednjih skupinah bolnikov, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s:

- hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja,
- HIV,
- anamnezo ali trenutnim hepatitisom B ali C,

- hipogamaglobulinemijo ( $\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$ ) ali pomanjkanjem IgA ( $\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$ ),
- anamnezo presaditve pomembnega organa, presaditve hematopoetskih matičnih celic/kostnega mozga ali presaditve ledvice.

#### Sočasna uporaba z zdravili, usmerjenimi na celice B

Razpoložljivi podatki ne podpirajo sočasne uporabe rituksimaba z zdravilom Benlysta pri bolnikih s SLE (glejte poglavje 5.1). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Benlysta uporabljeno sočasno z drugimi zdravili, usmerjenimi na celice B.

#### Preobčutljivost

Subkutana ali intravenska uporaba zdravila Benlysta lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, ki so lahko hude in s smrtnim izidom. V primeru hude reakcije je treba dajanje zdravila Benlysta prekiniti in uporabiti ustrezna zdravila (glejte poglavje 4.2). Tveganje za preobčutljivostne reakcije je največje ob prvih dveh odmerkih, vendar pa je to tveganje treba upoštevati pri vsaki uporabi. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti. Opažali so tudi ponovitev klinično pomembnih reakcij po ustreznem začetnem zdravljenju simptomov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolnikom je treba povedati, da so preobčutljivostne reakcije možne na dan uporabe zdravila in več dni potem, in jih seznaniti z možnimi znaki in simptomi ter možnostjo ponovitve. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, če se jim pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Navodilo za uporabo tega zdravila mora biti na voljo bolniku. Opazili so tudi reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti, ki vključujejo simptome, kot so kožni izpuščaj, navzea, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol in edem obraza.

V kliničnih študijah intravenske uporabe so bile med resnimi infuzijskimi in preobčutljivostnimi reakcijami anafilaktična reakcija, bradikardija, hipotenzija, angioedem in dispneja. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Benlysta prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (glejte poglavje 4.4).

#### Okužbe

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab poveča tveganje za razvoj okužb pri odraslih in otrocih z lopusom, vključno z oportunističnimi okužbami, povečano tveganje pa imajo lahko tudi mlajši otroci. V kontroliranih kliničnih študijah je bila pojavnost hudih okužb enaka v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in skupini, ki je prejela placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pogostejše pojavile pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta je treba razmisliti o cepljenju proti pnevmokokom. Zdravilo Benlysta se ne sme uvesti bolnikom z aktivnimi hudimi okužbami (vključno s hudimi kroničnimi okužbami). Pri odločitvi za uporabo zdravila Benlysta pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe je potrebna previdnost in natančna ocena, ali pričakovane koristi odtehtajo tveganja. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, naj v primeru pojava simptomov okužbe kontaktirajo svojega zdravnika. Bolnike, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Benlysta pojavi okužba, je treba natančno nadzirati in temeljito je treba razmisliti o prekinitvi imunosupresivnega zdravljenja, tudi zdravljenja z zdravilom Benlysta, dokler okužba ne mine. Tveganje uporabe zdravila Benlysta pri bolnikih z aktivno ali latentno tuberkulozo ni znano.

#### Depresija in samomorilnost

V kontroliranih kliničnih študijah intravenske in subkutane uporabe so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, pogostejše poročali o psihiatričnih motnjah (depresija, samomorilne misli in vedenje, vključno s samomori) (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta na podlagi bolnikove zdravstvene anamneze in trenutnega psihiatričnega stanja oceniti

tveganje za depresijo in samomor ter nadaljevati s spremljanjem bolnikov med zdravljenjem. Zdravniki morajo svetovati bolnikom (in njihovim skrbnikom, kjer je to potrebno), naj se obrnejo na svojega zdravnika v primeru novega pojava ali poslabšanja psihiatričnih simptomov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

#### Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna. Bolnikom je treba svetovati glede znakov in simptomov SJS in TEN ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Benlysta takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila Benlysta razvil SJS ali TEN, se zdravljenja z zdravilom Benlysta pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Med zdravljenjem SLE z zdravilom Benlysta so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML). Zdravniki morajo biti posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo PML, a jih bolniki lahko ne opazijo (npr. kognitivni, nevrološki ali psihiatrični simptomi ali znaki). Bolnike je treba nadzorovati glede takšnih novonastalih simptomov ali znakov oziroma njihovega poslabšanja. Če se pojavijo takšni simptomi ali znaki, je treba bolnika napotiti k nevrologu in opraviti ustrezne ukrepe za diagnosticiranje PML, kot je klinično indicirano. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, prekiniti, dokler PML ni izključena. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, ukiniti.

#### Imunizacija

V 30 dneh pred uporabo zdravila Benlysta in sočasno z njegovo uporabo se ne sme uporabljati živih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. O sekundarnem prenosu okužb z oseb, ki so dobile živa cepiva, na bolnike, ki so prejeli zdravilo Benlysta, ni podatkov.

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab ovira odziv na imunizacije. Toda v majhni študiji, ki je ocenjevala odziv na 23-valentno pnevmokokno cepivo, so bili na splošno imunski odzivi na različne serotipe pri bolnikih s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta, podobni kot pri tistih, ki so ob času cepljenja prejeli standardno imunosupresivno zdravljenje. Za sklepanje o odzivu na druga cepiva ni dovolj podatkov.

Maloštevilni podatki kažejo, da zdravilo Benlysta ne vpliva pomembno na sposobnost za vzdrževanje zaščitnega imunskega odziva na imunizacije, izvedene pred uporabo zdravila Benlysta. V eni podštudiji je majhna skupina bolnikov, ki so predhodno prejeli cepiva proti tetanusu, pnevmokokom ali gripi, po zdravljenju z zdravilom Benlysta ohranila zaščitne titre.

#### Malignomi in limfoproliferativne motnje

Imunomodulirajoča zdravila, vključno z zdravilom Benlysta, lahko povečajo tveganje za malignome. Previdnost se svetuje pri odločanju za zdravljenje z zdravilom Benlysta pri bolnikih z anamnezo malignoma in pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju bolnikov, ki se jim pojavi malignom. Bolniki, ki so imeli v zadnjih 5 letih maligno novotvorbo niso raziskani; izjema so bolniki z bazalnoceličnim ali ploščatoceličnim rakom kože ali rakom materničnega vratu, ki je bil v celoti izrezan ali ustrezno zdravljen.

#### Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje polisorbit 80 (glejte poglavje 2), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij *in vivo* medsebojnega delovanja niso izvedli. Zvišana raven citokinov med kroničnim vnetjem zavre nastajanje nekaterih encimov CYP450. Ni znano, ali bi bil belimumab lahko citokinski modulator. Tveganja za posredno zmanjšanje aktivnosti CYP z belimumabom ni mogoče izključiti. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila substrate CYP z ozkim terapevtskim indeksom, kjer je odmerek individualno prilagojen (npr. za varfarin), po uvedbi ali prenehanju zdravljenja z belimumabom izvajati terapevtski nadzor.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Benlysta pri nosečnicah je malo. Poleg pričakovanega farmakološkega učinka (tj. zmanjšanja števila celic B) študije na opicah ne kažejo neposrednih ali posrednih toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Benlysta se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Benlysta izloča v človeškem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Vendar pa so belimumab odkrili v mleku opičjih samic, ki so prejemale 150 mg/kg telesne mase na 2 tedna.

Materina protitelesa (IgG) se izločajo v materinem mleku, zato se je priporočljivo odločiti za prenehanje dojenja ali za prekinitev zdravljenja z zdravilom Benlysta, upošteva se korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu belimumaba na plodnost pri človeku ni. Vpliva na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso formalno ocenili (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Glede na farmakologijo belimumaba ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je priporočljivo, da se upošteva njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov zdravila Benlysta.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost belimumaba pri bolnikih s SLE so ocenili v treh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe pred pridobitvijo dovoljenja za promet in eni kasnejši regionalni, s placebom nadzorovani študiji intravenske uporabe, eni s placebom kontrolirani študiji subkutane uporabe in dveh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe v obdobju trženja. Varnost pri bolnikih z aktivnim lupusnim nefritisom so ocenili v 1 s placebom kontrolirani študiji intravenske uporabe.

Podatki, prikazani v spodnji preglednici, odražajo izpostavljenost 674 bolnikov s SLE v treh kliničnih študijah pred pridobitvijo dovoljenja za promet in 470 bolnikov v kasnejši s placebo nadzorovani študiji, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko (10 mg/kg telesne mase v obdobju 1 ure na 0., 14. in 28. dan ter nato vsakih 28 dni do 52 tednov) ter 556 bolnikov s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano (200 mg enkrat na teden do 52 tednov). Predstavljeni podatki o varnosti pri nekaterih bolnikih s SLE vključujejo podatke preko 52. tedna. Podatki odražajo dodatno izpostavljenost 224 bolnikov z aktivnim luskim nefritisom zdravilu Benlysta, uporabljenemu intravensko (10 mg/kg telesne mase do 104 tedne). Vključeni so tudi podatki iz poročil med obdobjem trženja.

Večina bolnikov je za SLE sočasno dobivala tudi eno ali več naslednjih zdravil: kortikosteroide, imunomodulacijska zdravila, antimalarike, nesteroidna protivnetna zdravila.

Neželeni učinki so bili opisani pri 84 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in 87 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Najpogostejše zabeleženi neželeni učinek ( $\geq 5$  % bolnikov s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo, in z deležem,  $\geq 1$  % večjim kot med prejemniki placeba) je bil nazofaringitis. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 7 % in med prejemniki placeba 8 %.

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki ( $> 5$  % bolnikov z aktivnim luskim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo) so bili okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in herpes zoster. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 12,9 % in med prejemniki placeba 12,9 %.

*Hudi kožni neželeni učinki:* v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti:

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| zelo pogosti | $\geq 1/10$                                  |
| pogosti      | $\geq 1/100$ do $< 1/10$                     |
| občasni      | $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                   |
| redki        | $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$               |
| neznana      | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Navedena pogostnost je največja pogostnost, zabeležena z eno ali drugo farmacevtsko obliko.

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                       |
|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni <sup>1</sup>        | zelo pogosti | bakterijske okužbe, npr. bronhitis, okužba sečil                                      |
|                                                       | pogosti      | virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna okužba zgornjih dihal    |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | pogosti      | levkopenija                                                                           |
| Bolezni imunskega sistema                             | pogosti      | preobčutljivostne reakcije <sup>2</sup>                                               |
|                                                       | občasni      | anafilaktična reakcija                                                                |
|                                                       | redki        | reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti                                             |
| Psihiatrične motnje                                   | pogosti      | depresija                                                                             |
|                                                       | občasni      | samomorilno vedenje, samomorilne misli                                                |
| Bolezni živčevja                                      | pogosti      | migrena                                                                               |
| Bolezni prebavil                                      | pogosti      | driska, navzea                                                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | pogosti      | reakcije na mestu injiciranja <sup>3</sup> , urtikarija, izpuščaj                     |
|                                                       | občasni      | angioedem                                                                             |
|                                                       | neznana      | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza                             |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | pogosti      | bolečina v okončini                                                                   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | pogosti      | z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije <sup>2</sup> , pireksija |

<sup>1</sup> Za več informacij glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4 »Okužbe«.

<sup>2</sup> "Preobčutljivostne reakcije" zajemajo skupino izrazov, vključno z anafilaksijo; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim s hipotenzijo, angioedemom, urtikarijo ali drugimi oblikami izpuščaja, srbenjem in dispnejo. "Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije" zajemajo skupino izrazov; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim z bradikardijo, mialgijo, glavobolom, izpuščajem, urtikarijo, pireksijo, hipotenzijo, hipertenzijo, omotico in artralgiijo. Zaradi prekrivanj znakov in simptomov preobčutljivostnih reakcij in z infundiranjem ali z injiciranjem povezanih sistemskih reakcij v vseh primerih ni mogoče razločiti.

<sup>3</sup> Velja le za subkutano obliko.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni podatki so kumulativni podatki treh kliničnih študij z intravensko uporabo pred pridobitvijo dovoljenja za promet (samo intravenski odmerek 10 mg/kg telesne mase) in klinične študije s subkutano uporabo. Poglavji »Okužbe« in »Psihiatrične motnje« vključujeta tudi podatke študije iz obdobja trženja.

*Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost:* Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost so na splošno opažali na dan uporabe, toda akutne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni po uporabi. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti.

Pojavnost infuzijskih in preobčutljivostnih reakcij po intravenski uporabi, ki so se pojavile v okviru 3 dni po infundiranju, je bila 12 % v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, in 10 % v skupini, ki je prejela placebo; v prvi skupini je bilo treba zdravljenje za stalno prenehati pri 1,2 % in v drugi pri 0,3 % bolnikov.

Pojavnost sistemskih in preobčutljivostnih reakcij po injiciranju, ki so se pojavile v okviru 3 dni po subkutani uporabi, je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, 7 %, in v skupini, ki je prejela placebo, 9 %. Klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, povezane s subkutano uporabo zdravila Benlysta, ki so zahtevale trajno prenehanje zdravljenja, so se pojavile pri 0,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo.

*Okužbe:* Celotna pojavnost okužb v študijah intravenske in subkutane uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom je bila 63 % tako v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, kot v skupini, ki je prejela placebo. Okužbe, ki so se pojavile pri vsaj 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in vsaj 1 % pogosteje kot med bolniki, ki so prejeli placebo, so bile virusne okužbe zgornjih dihal, bronhitis in bakterijske okužbe sečil. Resne okužbe so se pojavile pri 5 % tako med bolniki, ki so prejeli zdravilo Benlysta kot med bolniki, ki so prejeli placebo; resnih oportunističnih okužb je bilo med prvimi 0,4 % in med drugimi 0 %. Okužbe, ki so povzročile prekinitev zdravljenja, so se pojavile pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Nekatere okužbe so bile hude ali s smrtnim izidom.

Za informacije o okužbah, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s SLE, glejte razdelek spodaj Pediatrična populacija.

V študiji lupusnega nefritisa so bolniki prejeli osnovno standardno terapijo (glejte poglavje 5.1) in celokupna pojavnost okužb je bila 82 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, v primerjavi s 76 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Resne okužbe so se pojavile pri 13,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 17,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Okužbe s smrtnim izidom so se pojavile pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V randomizirani, dvojno slepi, 52-tedenski študiji varnosti v obdobju trženja pri SLE (BEL115467), v kateri so ocenjevali umrljivost in specifične neželene dogodke pri odraslih, so se hude okužbe pojavile pri 3,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) v primerjavi s 4,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pojavile pri 0,45 % (9/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,15 % (3/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Incidenca umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila 0,50 % (10/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,40 % (8/2001) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Največ okužb s smrtnim izidom je bilo opaženih v prvih 20 tednih zdravljenja z zdravilom Benlysta.

*Psihiatrične motnje:* V študijah intravenske uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,2 % (8/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in pri 0,4 % (3/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. O hudi depresiji so poročali pri 0,6 % (4/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in 0,3 % (2/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta, sta se zgodila dva samomora (vključno z enim bolnikom, ki je prejel zdravilo Benlysta 1 mg/kg telesne mase).

V študiji v obdobju trženja pri SLE so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,0 % (20/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,3 % (6/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri 0,3 % (7/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri < 0,1 % (1/2001) bolnikov, ki so

prejemali placebo, so poročali o hudi depresiji. Skupna incidenca resnih samomorilnih misli ali vedenja ali samopoškodovanja brez samomorilnega namena je bila 0,7 % (15/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta in 0,2 % (5/2001) v skupini, ki je prejela placebo. V nobeni skupini niso poročali o samomoru.

Bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj v zgornjih študijah intravenske uporabe pri SLE niso bili izključeni.

V klinični študiji subkutane uporabe pri SLE, kjer so bili bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj izključeni, so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 0,2 % (1/556) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri nobenem izmed bolnikov, ki so prejeli placebo. V nobeni skupini niso poročali o resnih dogodkih, povezanih z depresijo ali samomori.

*Levkopenija:* Pojavnost levkopenije kot neželenega učinka pri bolnikih s SLE je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, 3 % in v skupini, ki je prejela placebo, 2 %.

*Reakcije na mestu injiciranja:* V študiji s subkutano uporabo pri SLE je bila pogostnost reakcij na mestu injiciranja v skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Benlysta, 6,1 % (34/556) in v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, 2,5 % (7/280). Te reakcije na mestu injiciranja (najpogosteje bolečine, eritem, hematoma, srbenje ali zatrdlina) so bile blage do zmerno. Večina jih ni zahtevala prenehanja uporabe zdravila.

#### Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih temelji na eni subkutani študiji in eni intravenski študiji.

V 52-tedenski odprti študiji, v kateri je 25 pediatričnih bolnikov (10 do 17 let starosti) s SLE prejelo subkutano zdravilo Benlysta s primerljivo izpostavljenostjo kot odrasli (200 mg na določen odmerni interval, ki je temeljil na telesni masi, na osnovno sočasno zdravljenje), je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano, skladen z znanim varnostnim profilom za belimumab.

V 52-tedenski, s placebo kontrolirani študiji, v kateri je 53 bolnikov (6 do 17 let starosti) s SLE prejelo zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko na 0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni, na osnovno sočasno zdravljenje), niso opazili novih varnostnih signalov pri pediatrični populaciji, stari 12 let in več (n = 43). Varnostni podatki pri otrocih, mlajših od 12 let (n = 10) so omejeni.

#### *Okužbe*

Skupina bolnikov, starih 5 do 11 let: o okužbah so poročali pri 8/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 3/3 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 1/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 2/3 bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Skupina bolnikov, starih 12 do 17 let: o okužbah so poročali pri 22/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 25/37 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 3/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 3/37 bolnikov, ki so prejeli placebo. V odprti podaljšani fazi se je ena okužba pri bolniku, ki je prejel zdravilo Benlysta intravensko, končala s smrtjo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Benlysta so omejene. Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s primeri prevelikega odmerjanja, so bili v skladu s pričakovanimi za belimumab.

Dva odmerka do 20 mg/kg telesne mase, uporabljena pri ljudeh v intravenski infuziji v presledku 21 dni, nista bila povezana z večjo incidenco neželenih učinkov kot odmerki 1, 4 ali 10 mg/kg telesne mase.

V primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno opazovati in jim zagotoviti podporno oskrbo, kot je ustrezno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa.  
Oznaka ATC: L04AG04

#### Mehanizem delovanja

Belimumab je človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , specifično za topno humano B-limfocite stimulirajočo beljakovino (BLyS, ki jo označujejo tudi BAFF in TNFSF13B). Belimumab prepreči vezavo topnega BLyS, ki je dejavnik preživetja celic B, na njegove receptorje na celicah B. Belimumab se na celice B ne veže neposredno, toda z vezavo na BLyS zavre preživetje celic B, vključno z avtoreaktivnimi celicami B, in zmanjša diferenciacijo celic B v plazmatke, ki izdelujejo imunoglobuline.

Bolniki s SLE in drugimi avtoimunskimi boleznimi imajo večjo koncentracijo BLyS. Koncentracija BLyS v plazmi in aktivnost SLE sta povezani. Relativni prispevek koncentracije BLyS k patofiziologiji SLE ni povsem razjasnjen.

#### Farmakodinamski učinki

Do 52. tedna se je mediana koncentracija IgG pri bolnikih s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta zmanjšala za 11 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa se je povečala za 0,7 %.

Med bolniki, ki so izhodiščno imeli protitelesa anti-dvDNK, se je mediana raven teh protiteles po 52 tednih zmanjšala za 56 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in za 41 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so izhodiščno imeli protitelesa anti-dvDNK, je do 52. tedna postalo negativnih 18 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Benlysta in 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih s SLE z nizko koncentracijo komplementa so do 52. tedna ugotovili normalizacijo C3 oz. C4 pri 42 % oz. 52 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 21 % oz. 20 % tistih, ki so prejeli placebo.

Zdravilo Benlysta je po 52 tednih značilno zmanjšalo število vseh, tranzicijskih, naivnih in SLE celic B ter plazmatk v obtoku. Zmanjšanje števila naivnih in tranzicijskih celic B ter podskupine SLE celic B so opazili že po 8 tednih. Število spominskih celic se je sprva povečalo in se je do 52. tedna počasi zmanjšalo na izhodiščno raven.

Odziv celic B in IgG na dolgotrajno zdravljenje z intravenskim zdravilom Benlysta so ocenili v nekontrolirani podaljšani študiji pri SLE. Po sedmih letih in pol (vključno z 72 tedni v matični študiji) so opazili bistveno in dolgotrajno zmanjšanje števila različnih podskupin celic B, ki je povzročilo 87 % mediano zmanjšanje števila naivnih celic B, 67 % spominskih celic B, 99% aktiviranih celic B in 92 %

mediano zmanjšanje števila plazmatk po več kot 7 letih zdravljenja. Po približno sedmih letih so opazili 28 % mediano znižanje koncentracije IgG; 1,6 % osebam se je koncentracija IgG znižala pod 400 mg/dl. Tekom študije je incidenca poročenih neželenih učinkov ostala enaka ali se je zmanjšala.

Pri bolnikih z aktivnim lupusnim nefritisom se je po zdravljenju z zdravilom Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) ali placebom pojavilo zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo povezano z zmanjšano proteinurijo. V primerjavi s placebom so v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, opazili manjše zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo pričakovano glede na znani mehanizem delovanja belimumaba. Po 104 tednih je bil mediani odstotek zvečanja IgG od izhodišča 17 % za zdravilo Benlysta in 37 % za placebo. Znižanje avtoprotiteles, zvišanje komplementa in znižanje števila vseh krožečih B celic in podskupin B celic, ki so jih opazili, so bili v skladu s študijami SLE.

V eni intravenski študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE (6 do 17 let starosti) in eni subkutani študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE (10 do 17 let starosti) je bil farmakodinamični odziv skladen s podatki za odrasle.

### Imunogenost

V študiji subkutane uporabe, v kateri so testirali vzorce seruma več kot 550 odraslih bolnikov s SLE, niso odkrili protiteles proti belimumabu ne med zdravljenjem z 200 mg belimumaba subkutano ne po zdravljenju. V študiji lupusnega nefritisa, kjer je 224 odraslih bolnikov prejelo zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko, niso odkrili protiteles proti belimumabu.

V eni intravenski študiji pri 6 do 17 let starih pediatričnih bolnikih ( $n = 53$ ) s SLE in eni subkutani študiji pri 10 do 17 let starih pediatričnih bolnikih ( $n = 25$ ) s SLE ni nobeden od bolnikov razvil protiteles proti belimumabu.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### SLE

##### *Subkutano injiciranje*

Učinkovitost subkutano uporabljanega zdravila Benlysta so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani 52-tedenski študiji III. faze (HGS1006-C1115; BEL112341) pri 836 odraslih bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih *American College of Rheumatology*. Primerni bolniki so imeli aktiven SLE; to je bilo opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI  $\geq 8$  in pozitiven izvid testa protijedrnih protiteles (ANA) (titer ANA  $\geq 1:80$  in/ali pozitivna anti-dvDNK [ $\geq 30$  enot/ml]) ob presejanju. Bolniki so bili na stabilni shemi zdravljenja SLE (standardna oskrba), ki je obsegala kar koli od naslednjega (same ali v kombinaciji): kortikosteroide, antimalarike, nesteroidna protivnetna zdravila ali druge imunosupresive. Bolniki niso bili vključeni v študijo, če so imeli hud, aktiven lupus osrednjega živčevja ali hud, aktiven lupusni nefritis.

Ta študija je bila izvedena v ZDA, Južni Ameriki, Evropi in Aziji. Mediana starost bolnikov je bila 37 let (razpon: od 18 do 77 let) in večina (94 %) je bila žensk. Med osnovnimi zdravili so bili kortikosteroidi (86 %,  $> 7,5$  mg/dan ekvivalenta prednizona 60 %), imunosupresivi (46 %) in antimalariki (69 %). Bolniki so bili za 52 tednov v razmerju 2:1 randomizirani na prejemanje 200 mg belimumaba ali placeba subkutano enkrat na teden.

Izhodiščno je imelo 62,2 % bolnikov zelo aktivno bolezen (rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 88 % bolnikov je imelo prizadetost mukokutanega, 78 % kostnomišičnega, 8 % hematološkega, 12 % ledvičnega in 8 % žilnega organskega področja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljeni dogodek (indeks odziva SLE – *SLE Responder Index* [SRI]), ki je odziv opredelil kot izpolnitev vsakega od naslednjih meril 52. teden v primerjavi z izhodiščem:

- zmanjšanje rezultata SELENA-SLEDAI za  $\geq 4$  točke in

- brez novih točk organskega področja BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ali 2 novi točki organskega področja BILAG B ter
- brez poslabšanja (povečanja za < 0,30 točke) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment*)

Indeks odziva SLE meri izboljšanje aktivnosti SLE brez poslabšanja v kateremkoli organskem sistemu ali bolnikovem splošnem stanju.

**Preglednica 1: Delež odziva po 52 tednih**

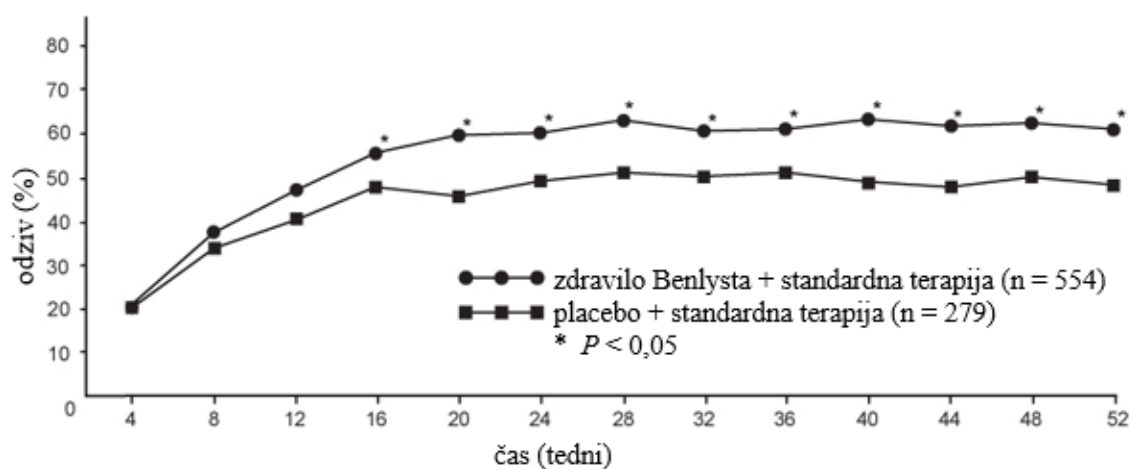
| Odziv <sup>1</sup>                                        | Placebo <sup>2</sup><br>(n = 279) | Benlysta <sup>2</sup><br>200 mg/teden<br>(n = 554) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Indeks odziva SLE                                         | 48,4 %                            | 61,4 %<br>(p = 0,0006)                             |
| Opazena razlika v prim. s placebom                        |                                   | 12,98 %                                            |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v prim. s placebom              |                                   | 1,68<br>(1,25; 2,25)                               |
| Elementi indeksa odziva SLE                               |                                   |                                                    |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem<br>SELENA-SLEDAI $\geq 4$ | 49,1 %                            | 62,3 %<br>(p = 0,0005)                             |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja<br>indeksa BILAG       | 74,2 %                            | 80,9 %<br>(p = 0,0305)                             |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po<br>PGA              | 72,8 %                            | 81,2 %<br>(p = 0,0061)                             |

<sup>1</sup> Iz analiz so izključili vse subjekte, ki jim manjka izhodiščna ocena za katero koli komponento (1 za placebo; 2 za zdravilo Benlysta).

<sup>2</sup> Vsi bolniki so prejeli standardno zdravljenje.

Razlika med terapijskima skupinama se je pokazala do 16. tedna in se je ohranila do 52. tedna (Slika 1).

**Slika 1. Delež bolnikov, odzivnih glede na SRI, po obiskih**



Poslabšanja SLE so bila opredeljena z modificiranim indeksom poslabšanja SLE SELENA SLEDAI. Tveganje za prvo poslabšanje se je v 52 tednih opazovanja v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta,

zmanjšalo za 22 % v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti = 0,78,  $p = 0,0061$ ). Mediani čas do prvega poslabšanja med bolniki, ki se jim je pojavilo poslabšanje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta daljši (190 dni) kot med prejemniki placeba (141 dni). Huda poslabšanja so med 52 tedni opazovanja ugotovili pri 10,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, in pri 18,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo (opažena razlika med zdravljenjem = -7,6 %). Tveganje za huda poslabšanja se je med 52 tedni opazovanja v skupini, ki so prejeli zdravilo Benlysta zmanjšalo za 49 % v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti = 0,51,  $p = 0,0004$ ). Mediani čas do prvega hudega poslabšanja med bolniki, ki se jim je pojavilo hudo poslabšanje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta daljši (171 dni) kot med prejemniki placeba (118 dni).

Odstotek bolnikov, ki so izhodiščno prejeli več kot 7,5 mg/dan prednizona (ali ekvivalenta) in se jim je povprečni odmerek kortikosteroida v obdobju od 40. do 52. tedna zmanjšal za vsaj 25 % v primerjavi z izhodiščem na odmerek, enakovreden  $\leq 7,5$  mg/dan prednizona, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 18,2 % in med prejemniki placeba 11,9 % ( $p = 0,0732$ ).

Z zdravilom Benlysta je bilo v primerjavi s placebom ugotovljeno izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACIT-Fatigue. Prilagojena povprečna sprememba rezultata od izhodišča do 52. tedna je bila z zdravilom Benlysta značilno večja kot s placebom (4,4 v primerjavi z 2,7,  $p = 0,0130$ ).

Analiza primarnega opazovanega dogodka v podskupinah je pokazala največjo opaženo korist pri bolnikih z večjo izhodiščno aktivnostjo bolezni, vključno z bolniki, ki so imeli rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$  ali pri bolnikih, ki so za obvladovanje bolezni potrebovali steroide ali pri bolnikih z nizko koncentracijo komplementa.

Poleg tega so večji relativni odziv ugotovili tudi v predhodno identificirani serološko aktivni skupini bolnikov z izhodiščno nizkim komplementom in pozitivnim anti-dvDNK; glejte preglednico 2 za rezultate tega primera skupine z večjo bolezensko aktivnostjo.

**Preglednica 2: Bolniki z izhodiščno nizkim komplementom in pozitivnim anti-dvDNK**

| Podskupina                                                                                                   | Pozitiven anti-dvDNK IN nizek komplement |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                              | Placebo                                  | Benlysta 200 mg/teden             |
| Delež odziva po SRI po 52 tednih <sup>1</sup> (%)                                                            | (n = 108)<br>47,2                        | (n = 246)<br>64,6 (p = 0,0014)    |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 17,41                             |
| Huda poslabšanja v 52 tednih:                                                                                | (n = 108)                                | (n = 248)                         |
| Bolniki, ki se jim je pojavilo hudo poslabšanje (%)                                                          | 31,5                                     | 14,1                              |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 17,4                              |
| Čas do hudega poslabšanja [razmerje tveganj (95 % IZ)]                                                       |                                          | 0,38 (0,24; 0,61)<br>(p < 0,0001) |
| Znižanje prednizona za $\geq 25$ % od izhodišča na $\leq 7,5$ mg/dan v tednih od 24. do 52. <sup>2</sup> (%) | (n = 70)<br>11,4                         | (n = 164)<br>20,7 (p = 0,0844)    |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 9,3                               |
| Izboljšanje rezultata FACIT-fatigue od izhodišča do 52. tedna (povprečje):                                   | (n = 108)<br>2,4                         | (n = 248)<br>4,6 (p = 0,0324)     |
| Opažena terapevtska razlika v primerjavi s placebom (povprečna razlika)                                      |                                          | 2,1                               |

<sup>1</sup> Analiza deleža odziva po SRI v 52. tednu je izključila vse bolnike, ki jim je manjkala izhodiščna ocena (2 za zdravilo Benlysta).

<sup>2</sup> Med bolniki z izhodiščnim odmerkom prednizona > 7,5 mg/dan

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta v kombinaciji z enim ciklom rituksimaba so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 104-tedenski študiji faze III, ki je vključevala 292 bolnikov (BLISS-BELIEVE). Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev s stanjem nadzora bolezni, opredeljenim kot rezultat SLEDAI-2K  $\leq 2$ , doseženim brez imunosupresivov in s kortikosteroidi pri ekvivalentnem odmerku prednizona  $\leq 5$  mg/dan v 52. tednu. To je bilo doseženo pri 19,4 % (n = 28/144) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, in pri 16,7 % (n = 12/72) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom (razmerje obetov 1,27; 95 % IZ: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom, opazili večjo pogostnost neželenih učinkov (91,7 % vs. 87,5 %), resnih neželenih učinkov (22,2 % vs. 13,9 %) in resnih okužb (9,0 % vs. 2,8 %).

### Lupusni nefritis

#### *Subkutana injekcija*

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta 200 mg, apliciranega subkutano bolnikom z aktivnim lupusnim nefritisom, temeljita na podatkih intravenske uporabe zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase in farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Iz študije SLE s subkutano uporabo, ki je opisana zgoraj, so bili izključeni bolniki, ki so imeli hud aktivni lupusni nefritis; vendar je imelo 12 % bolnikov izhodiščno prizadetost ledvičnega organskega področja (na podlagi ocene SELENA SLEDAI). Izvedena je bila naslednja študija pri aktivnem lupusnem nefritisu.

#### *Intravenska infuzija*

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase, uporabljenega intravensko skozi obdobje 1 ure 0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni, sta bili ocenjeni v 104-tedenski randomizirani (1:1), dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III (BEL114054) pri 448 bolnikih z aktivnim lupusnim nefritsom. Bolniki so imeli klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR (*American College of Rheumatology*), z biopsijo dokazan lupusni nefritis razreda III, IV, in/ali V in aktivno ledvično bolezen ob presejanju, ki je zahtevala standardno zdravljenje. Standardno zdravljenje je vključevalo kortikosteroide, 0- do 3-krat intravensko uporabljen metilprednizolon (500 do 1000 mg na odmerek), ki mu je sledilo 0,5 do 1 mg/kg/dan prednizona, uporabljenega peroralno, s celotnim dnevnim odmerkom  $\leq 60$  mg/dan in zmanjšanjem na  $\leq 10$  mg/dan do 24. tedna, z:

- 1 do 3 g/dan mofetilmikofenolata peroralno ali 720 do 2160 mg/dan natrijevega mikofenolata peroralno za indukcijo in vzdrževanje, ali
- 6 infuzij 500 mg ciklofosfamida intravensko vsaka 2 tedna za indukcijo, čemur je sledil azatioprin peroralno v ciljnem odmerku 2 mg/kg/dan za vzdrževanje.

Ta študija je bila izvedena v Aziji, Severni Ameriki, Južni Ameriki in Evropi. Mediana starost bolnikov je bila 31 let (razpon: 18 do 77 let); večina (88 %) je bila žensk.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila primarna učinkovitost ledvičnega odziva (PERR, *Primary Efficacy Renal Response*) 104. teden, definirana kot odziv 100. teden, ki je bil potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: razmerje proteini:kreatinin v urinu (uPCR - *urinary protein:creatinine ratio*)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) in ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 20$  % glede na vrednost pred izbruhom.

Glavni sekundarni opazovani dogodki so vključevali:

- Popolni ledvični odziv (CRR, *Complete Renal Response*), definiran kot odziv 100. teden, potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: uPCR  $< 500$  mg/g (56,8 mg/mmol) in eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 10$  % glede na vrednost pred izbruhom.
- PERR 52. teden.
- Čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti (z ledvicami povezan dogodek je definiran kot prvi dogodek končnega stadija ledvične bolezni, podvojevanje vrednosti serumskega kreatinina, poslabšanje delovanja ledvic [definirano kot zvečana proteinurija in/ali spremenjeno delovanje ledvic] ali začetek nedovoljenega zdravljenja zaradi bolezni ledvic).

Za opazovane dogodke PERR in CRR je bilo potrebno zmanjšati zdravljenje s steroidi na  $\leq 10$  mg/dan od 24. tedna dalje, da bi se lahko štelo za odziv. Za te opazovane dogodke so bili bolniki, ki so prezgodaj prenehali z zdravljenjem, prejeli nedovoljeno zdravilo ali prezgodaj zapustili študijo, obravnavani kot neodzivni.

Delež bolnikov, ki so dosegli PERR 104. teden je bil značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi s placebom. Glavni sekundarni opazovani dogodki so pokazali tudi značilno izboljšanje z zdravilom Benlysta v primerjavi s placebom (preglednica 3).

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri odraslih bolnikih z lupusnim nefritisom**

| Opazovani dogodek učinkovitosti                                                                                            | Placebo<br>N = 223 | Zdravilo<br>Benlysta<br>10 mg/kg<br>N = 223 | Opažena<br>razlika v<br>primerjavi<br>s placebom | Razmerje<br>obetov/ogroženosti<br>v primerjavi s<br>placebom<br>(95 % IZ) | Vrednost<br>P |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>PERR 104. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                      | 32,3 %             | 43,0 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,55<br>(1,04; 2,32)                                                   | 0,0311        |
| komponente PERR                                                                                                            |                    |                                             |                                                  |                                                                           |               |
| razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>≤ 700 mg/g<br>(79,5 mg/mmol)                                                    | 33,6 %             | 44,4 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,54<br>(1,04; 2,29)                                                   | 0,0320        |
| eGFR<br>≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>ali brez zmanjšanja<br>eGFR za > 20 % glede<br>na vrednost pred<br>izbruhom     | 50,2 %             | 57,4 %                                      | 7,2 %                                            | OR 1,32<br>(0,90; 1,94)                                                   | 0,1599        |
| neuspeh, ki ni povezan<br>z zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %             | 83,0 %                                      | 8,5 %                                            | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                                   | 0,0364        |
| <b>CRR 104. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                       | 19,7 %             | 30,0 %                                      | 10,3 %                                           | OR 1,74<br>(1,11; 2,74)                                                   | 0,0167        |
| komponente CRR                                                                                                             |                    |                                             |                                                  |                                                                           |               |
| razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>< 500 mg/g<br>(56,8 mg/mmol)                                                    | 28,7 %             | 39,5 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,58<br>(1,05; 2,38)                                                   | 0,0268        |
| eGFR<br>≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>ali brez zmanjšanja<br>eGFR za > 10 % glede<br>na vrednost pred<br>izbruhom     | 39,9 %             | 46,6 %                                      | 6,7 %                                            | OR 1,33<br>(0,90; 1,96)                                                   | 0,1539        |
| neuspeh, ki ni povezan<br>z zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %             | 83,0 %                                      | 8,5 %                                            | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                                   | 0,0364        |
| <b>PERR 52. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                       | 35,4 %             | 46,6 %                                      | 11,2 %                                           | OR 1,59<br>(1,06; 2,38)                                                   | 0,0245        |
| <b>Čas do z ledvicami<br/>povezanega dogodka<br/>ali smrti<sup>1</sup></b><br>odstotek bolnikov z<br>dogodkom <sup>2</sup> | 28,3 %             | 15,7 %                                      | -                                                |                                                                           |               |
| čas do dogodka<br>[razmerje tveganja<br>(95 % IZ)]                                                                         |                    |                                             | -                                                | HR 0,51<br>(0,34; 0,77)                                                   | 0,0014        |

<sup>1</sup>PERR 104. teden je bila primarna analiza učinkovitosti; CRR 104. teden, PERR 52. teden in čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti so bili vključeni v vnaprej določeni hierarhiji testiranja.

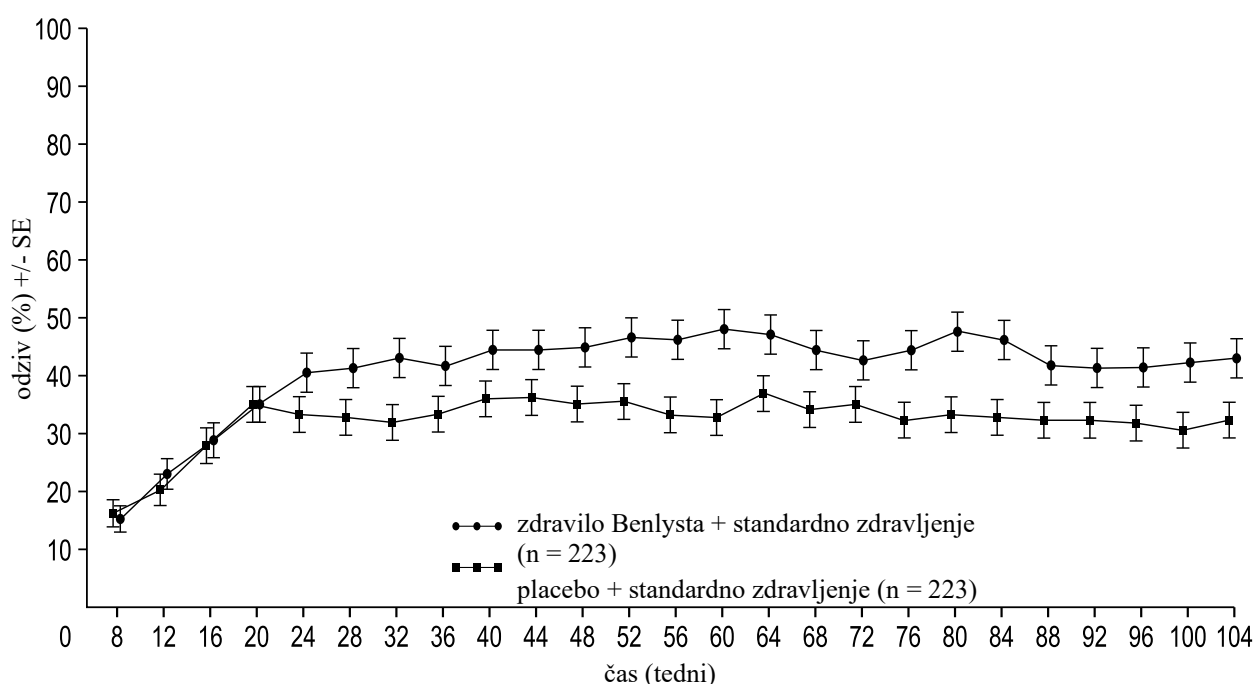
<sup>2</sup>Pri izključitvi smrti iz analize (1 za zdravilo Benlysta; 2 za placebo) je bil odstotek bolnikov z z ledvicami povezanim dogodkom 15,2 % za zdravilo Benlysta v primerjavi s 27,4 % za placebo (HR = 0,51; 95 % IZ: 0,34; 0,78).

<sup>3</sup>Neuspešno zdravljenje: bolniki, ki so vzeli po protokolu nedovoljena zdravila.

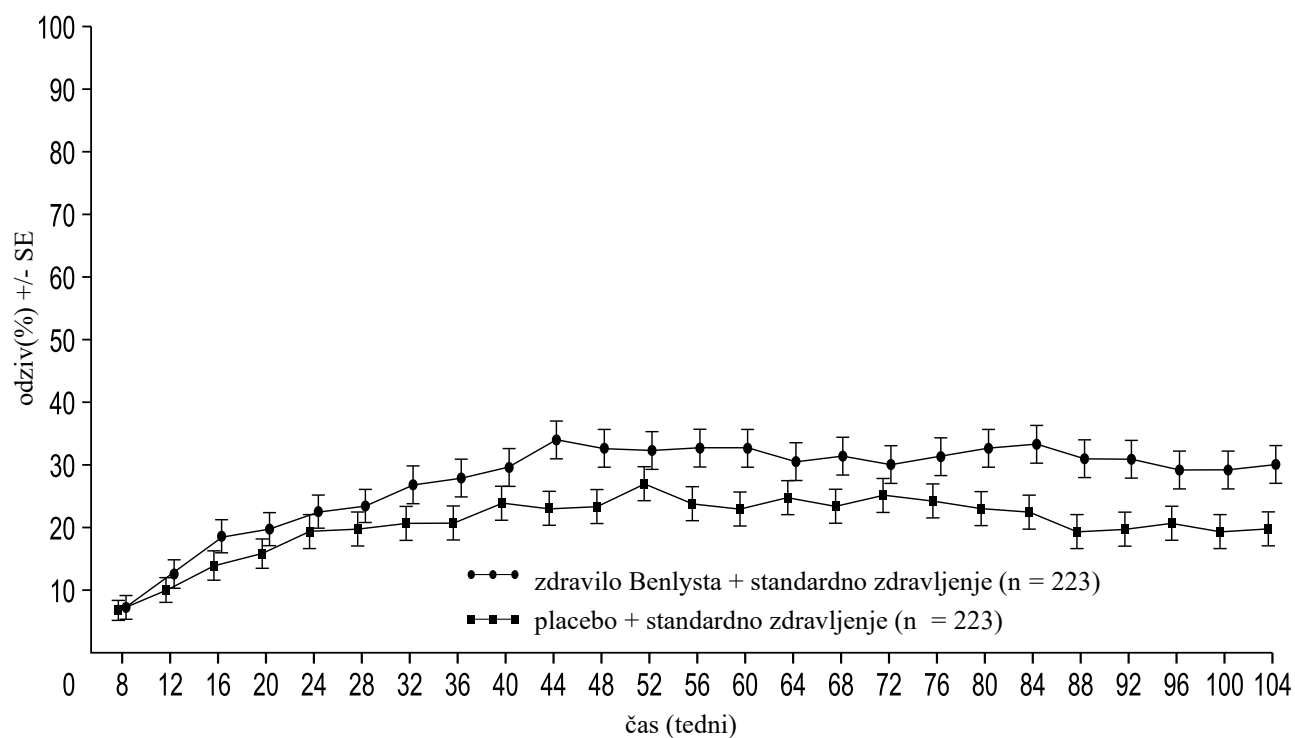
V primerjavi s placebom je številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel PERR v začetku 24. tedna, in ta razlika v zdravljenju se je ohranila vse do 104. tedna. V začetku 12. tedna je v primerjavi s placebom številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel CRR in številčna razlika se je ohranila do 104. tedna (Slika 2).

## Slika 2. Stopnja odziva pri odraslih z lupusnim nefritisom ob obisku

### Primarna učinkovitost ledvičnega odziva (PERR)

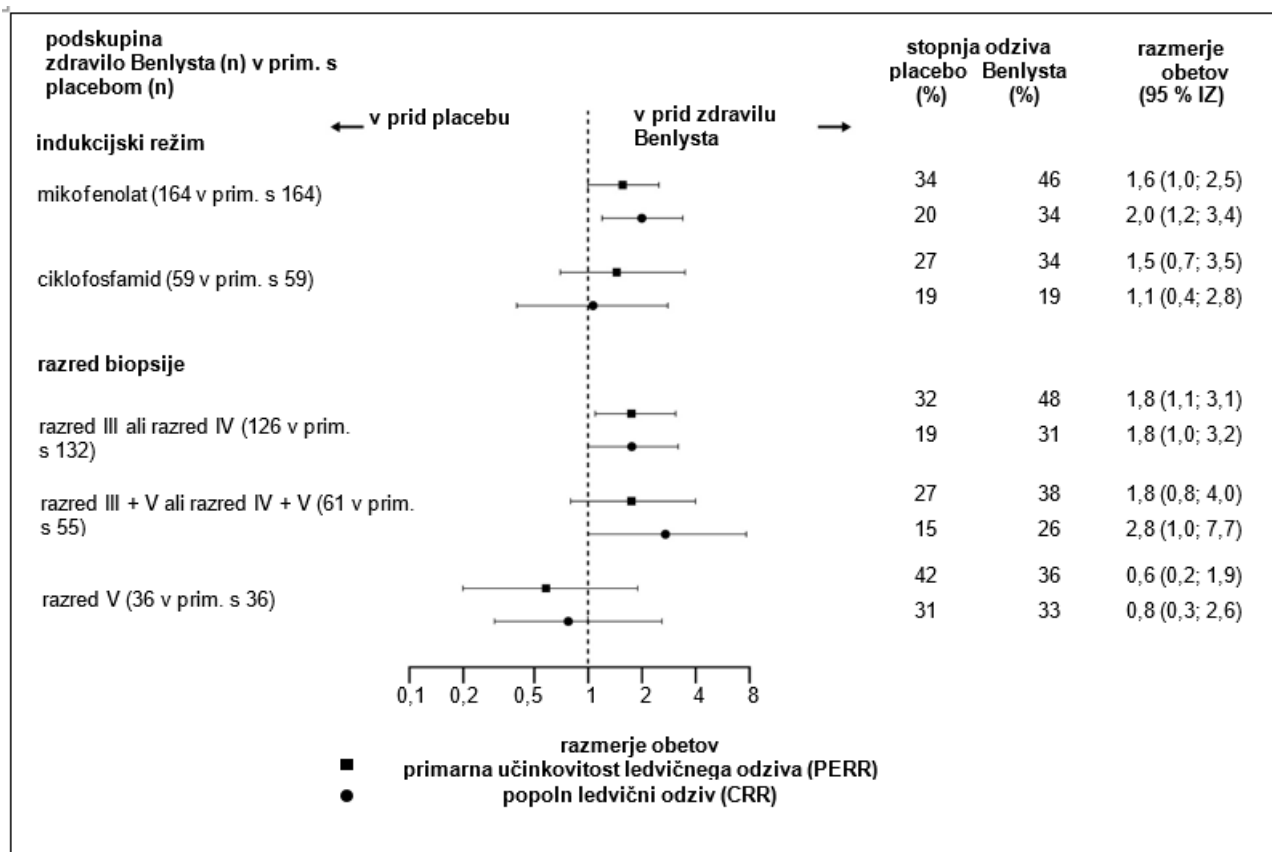


### Popolni ledvični odziv (CRR)



V opisnih analizah podskupin so bili ključni opazovani dogodki učinkovitosti (PERR in CRR) pregledani po indukcijskem režimu (mikofenolat ali ciklofosfamid) in razredu biopsije (razred III ali IV, razred III + V ali razred IV + V ali razred V) (Slika 3).

**Slika 3. Razmerje obov PERR in CRR 104. teden med podskupinami**



## Starost in rasa

### Starost

Pri bolnikih s SLE, starih 65 let in več, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko ali subkutano, ni bilo opaznih razlik v učinkovitosti ali varnosti v primerjavi s splošno populacijo v s placebom kontroliranih študijah. Kljub temu število bolnikov, starih 65 let in več (62 bolnikov za učinkovitost in 219 bolnikov za varnost), ni bilo zadostno, da bi lahko določili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

### Temnopolti bolniki

V s placebom kontrolirane študije s subkutano uporabo zdravila Benlysta je bilo vključenih premalo bolnikov črncev, da bi bilo mogoče smiselno sklepati o vplivu rase na klinične izide.

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta, uporabljenega intravensko, so preučevali pri bolnikih črnih. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Benlysta 120 mg in 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

## Pediatrična populacija

### SLE

#### Subkutano injiciranje

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta, danega subkutano pediatričnim bolnikom, starim 5 do < 18 let z aktivnim SLE, sta podprti s populacijskim farmakokinetičnim modelom in simulacijskimi integracijskimi podatki iz odprte farmakokinetične študije pri 25 pediatričnih bolnikih z aktivnim SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano (200908) in študije pri pediatričnih bolnikih z aktivnim

SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko (PLUTO), kar je opisano spodaj (glejte poglavje 5.2).

#### *Intravensko infundiranje*

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 52-tedenski študiji (PLUTO) pri 93 pediatričnih bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR. Bolniki so imeli aktivno bolezen SLE, opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  in pozitivna avtoprotitelesa ob presejanju, kot je opisano za preskušanja pri odraslih. Bolniki so bili na stabilni shemi zdravljenja SLE (standardna oskrba); merila za vključitev so bila podobna kot v študijah pri odraslih. Bolniki s hudim aktivnim lupusnim nefritisom, hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja (CŽS), primarno imunsko pomanjkljivostjo, pomanjkanjem IgA ali akutnimi ali kroničnimi okužbami, ki zahtevajo nadzor, so bili izključeni iz študije. Študija je bila izvedena v ZDA, Južni Ameriki, Evropi in Aziji. Mediana starost bolnikov je bila 15 let (razpon: od 6 do 17 let). V skupini bolnikov, starih od 5 do 11 let ( $n = 13$ ), je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 13, v skupini bolnikov, starih od 12 do 17 let ( $n = 79$ ) pa je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 20. Večina vključenih (94,6 %) bolnikov je bila žensk. Študija ni bila zasnovana za statistične primerjave in vsi podatki so opisni.

Primarni cilj študije učinkovitosti je bil indeks odziva SLE (SRI-SLE Responder Index) po 52 tednih, kot je opisano za preskušanja intravenske uporabe pri odraslih. Delež pediatričnih bolnikov, ki so dosegli odziv SRI, je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot med tistimi, ki so prejeli placebo. Odziv po posameznih elementih cilja študije se je skladal z odzivom po SRI (Preglednica 4).

**Preglednica 4. Delež odziva pri pediatričnih bolnikih po 52 tednih**

| <b>Odziv<sup>1</sup></b>                                   | <b>Placebo<br/>(n = 40)</b> | <b>Zdravilo Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 53)</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| Indeks odziva SLE (%)                                      | 43,6<br>(17/39)             | 52,8<br>(28/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,49 (0,64; 3,46)                                  |
| <b>Elementi indeksa odziva SLE</b>                         |                             |                                                    |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%) | 43,6<br>(17/39)             | 54,7<br>(29/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,62 (0,69; 3,78)                                  |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja indeksa BILAG (%)       | 61,5<br>(24/39)             | 73,6<br>(39/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,96 (0,77; 4,97)                                  |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po PGA (%)              | 66,7<br>(26/39)             | 75,5<br>(40/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,70 (0,66; 4,39)                                  |

<sup>1</sup> Analize so izključile vse bolnike, ki jim manjka osnovna ocena za katero koli komponento (1 za placebo).

Med bolniki, ki se jim je pojavil hud zagon bolezni, je bila mediana dneva v študiji, ko je pojavilo prvo hudo poslabšanje 150. dan v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in 113. dan v skupini s placebom. Huda poslabšanja so opazili pri 17,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta v primerjavi s 35,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, tekom 52 tednov opazovanja

(opažena razlika med zdravljenjema = 18,0 %; razmerje ogroženosti = 0,36, 95 % IZ: 0,15; 0,86). To se sklada z izsledki kliničnih preskušanj intravenske uporabe pri odraslih.

Upošteva se merila za ovrednotenje odziva juvenilnega SLE po PRINTO/ACR (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*) je bil delež doseženega izboljšanja pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, večji kot s placebom (Preglednica 5).

**Preglednica 5. Delež odziva po PRINTO/ACR po 52 tednih**

|                                                           | <b>Delež bolnikov z vsaj 50 % izboljšanjem katerih koli 2 od 5 komponent<sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 %</b> |                                                  | <b>Delež bolnikov z vsaj 30 % izboljšanjem 3 od 5 komponent<sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 %</b> |                                                  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Placebo<br/>n = 40</b>                                                                                                                               | <b>Zdravilo Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>n = 53</b> | <b>Placebo<br/>n = 40</b>                                                                                                                  | <b>Zdravilo Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>n = 53</b> |
| Odziv, n (%)                                              | 14/40<br>(35,0)                                                                                                                                         | 32/53<br>(60,4)                                  | 11/40<br>(27,5)                                                                                                                            | 28/53<br>(52,8)                                  |
| Opažena razlika v primerjavi s placebom                   |                                                                                                                                                         | 25,38                                            |                                                                                                                                            | 25,33                                            |
| Razmerje obojestranskih (95 % IZ) v primerjavi s placebom |                                                                                                                                                         | 2,74<br>(1,15; 6,54)                             |                                                                                                                                            | 2,92<br>(1,19; 7,17)                             |

<sup>1</sup> Pet komponent PRINTO/ACR so bile odstotne spremembe naslednjih vrednosti po 52 tednih: starševska celotna ocena (*Parent's Global Assessment*), PGA, SELENA SLEDAI rezultat, 24-urna proteinurija ter ocena domene telesnega delovanja vprašalnika PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj navedeni subkutani farmakokinetični parametri temeljijo na populacijski oceni parametrov pri 661 preiskovancih (554 bolnikov s SLE in 107 zdravih preiskovancih), ki so zdravilo Benlysta prejeli subkutano.

### Absorpcija

Zdravilo Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku se uporablja za subkutano injiciranje.

Po subkutani uporabi je bila biološka uporabnost belimumaba približno 74 %. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po približno 11 tednih subkutane uporabe. Največja koncentracija belimumaba v serumu ( $C_{max}$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 108 µg/ml.

### Porazdelitev

Belimumab se je porazdelil v tkiva z volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ) približno 5 litrov.

### Biotransformacija

Belimumab je beljakovina in pričakovana pot njegove presnove je razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisline s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi. Klasičnih študij presnove niso izvedli.

### Izločanje

Terminalni razpolovni čas belimumaba po subkutani uporabi je bil 18,3 dneva. Sistemski očistek je bil 204 ml/dan.

### Študija lupusnega nefritisa

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena na 224 odraslih bolnikih z lupusnim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko (0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni do 104 tedne). Pri bolnikih z lupusnim nefritisom je bil zaradi aktivnosti ledvične bolezni očistek belimumaba na začetku višji, kot je bil opažen v študijah SLE; kljub temu sta bila po 24 tednih zdravljenja in skozi preostanek študije očistek belimumaba in izpostavljenost podobna, kot so ju opazili pri odraslih bolnikih s SLE, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase belimumaba intravensko.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije se za povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja subkutano uporabljenih 200 mg belimumaba enkrat na teden pri odraslih z lupusnim nefritisom pričakuje, da bodo podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih z lupusnim nefritisom, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase belimumaba intravensko vsake 4 tedne.

### Posebne skupine bolnikov

*Pediatrična populacija:* Farmakokinetični parametri belimumaba, danega subkutano, temeljijo na populacijski farmakokinetični analizi 25 bolnikov iz farmakokinetične študije faze II pri pediatričnih bolnikih s SLE, ki so prejeli belimumab subkutano in študije faze II pri pediatričnih bolnikih s SLE, ki so prejeli belimumab intravensko. Po subkutanem dajanju 200 mg belimumaba pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do manj kot 18 let [tedensko (bolniki s telesno maso  $\geq 50$  kg), vsakih 10 dni (bolniki s telesno maso od 30 do  $< 50$  kg) ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso 15 do  $< 30$  kg)], je ocenjena povprečna koncentracija belimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja podobna, kot pri odraslih preiskovancih s SLE po subkutanem dajanju 200 mg belimumaba tedensko, ter podobna tisti pri pediatričnih bolnikih s SLE po intravenskem dajanju belimumaba 10 mg/kg telesne mase na 0., 14. in 28. dan in nato v 4-tedenskem intervalu. Simulirane geometrične sredine  $C_{max}$ ,  $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja (izračunane preko odmernega intervala) so ocenjene na 124  $\mu\text{g/mL}$ , 119  $\mu\text{g/mL}$ , 111  $\mu\text{g/mL}$  in 834 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike, s telesno maso  $\geq 50$  kg, ki so prejeli belimumab enkrat tedensko, 114  $\mu\text{g/mL}$ , 105  $\mu\text{g/mL}$ , 91  $\mu\text{g/mL}$  in 1051 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike s telesno maso od 30 do  $< 50$  kg, ki so prejeli belimumab vsakih 10 dni in 119  $\mu\text{g/mL}$ , 103  $\mu\text{g/mL}$ , 79  $\mu\text{g/mL}$  in 1438 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike s telesno maso od 15 do  $< 30$  kg, ki so prejeli belimumab vsaka 2 tedna.

*Starejši:* Zdravilo Benlysta je raziskano le pri majhnem številu starejših bolnikov. V populacijski farmakokinetični analizi med subkutano uporabo starost ni vplivala na izpostavljenost belimumabu. Toda glede na majhno število preiskovancev, starih  $\geq 65$  let, vpliva starosti ni mogoče dokončno izključiti.

*Okvara ledvic:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Med kliničnim razvojem so zdravilo Benlysta raziskali pri majhnem številu bolnikov s SLE z blago (očistek kreatinina [CrCl] od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min), zmerno (CrCl od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ali hudo (CrCl od  $\geq 15$  do  $< 30$  ml/min) okvaro ledvic: 121 bolnikov z blago okvaro ledvic in 30 bolnikov z zmerno okvaro ledvic je prejelo zdravilo Benlysta subkutano; 770 bolnikov z blago okvaro ledvic, 261 z zmerno okvaro ledvic in 14 s hudo okvaro ledvic pa je prejelo zdravilo Benlysta intravensko.

Zaradi okvare ledvic niso opazili klinično pomembnega zmanjšanja sistemskega očistka. Zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara jeter:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare jeter na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Molekule IgG1, kakršna je belimumab, se razgradijo s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo, in ni verjetno, da bi spremembe delovanja jeter vplivale na odstranjevanje belimumaba.

#### Telesna masa/ indeks telesne mase (ITM):

Vpliv telesne mase in ITM na izpostavljenost belimumabu po subkutani uporabi pri odraslih bolnikih ni bil klinično pomemben. Masa ni pomembno vplivala na učinkovitost in varnost. Zato odmerka pri odraslih bolnikih ni treba prilagoditi.

Učinki telesne mase na izpostavljenost belimumabu po subkutanem dajanju pri pediatričnih bolnikih so bili določeni z uporabo modela populacijske farmakokinetične analize. Pediatrični bolniki z manjšo telesno maso so imeli manjši očistek in volumen porazdelitve belimumaba, kar se je pokazalo v povečani izpostavljenosti. Za zagotovitev, da izpostavljenost belimumabu ostane znotraj sprejemljivih meja in je stalna preko razpona pediatrične telesne mase, se bolnikom z manjšo telesno maso belimumab odmerja manj pogosto (glejte poglavje 4.2).

#### Prehod z intravenske na subkutano uporabo

##### *SLE*

Bolniki s SLE, ki so prešli z 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne na 200 mg subkutano vsak teden z 1- do 4-tedenskim intervalom za prehod, so imeli koncentracijo belimumaba v serumu pred prvim subkutanim odmerkom blizu svoje navsezadnje dosežene koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja med subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi simulacij s populacijskimi farmakokinetičnimi parametri je bila povprečna koncentracija belimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo 200 mg subkutano vsak teden (pri odraslih bolnikih in pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso  $\geq 50$  kg), vsakih 10 dni (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 30 do  $< 50$  kg) ali vsaka 2 tedna (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 15 do  $< 30$  kg) podobna kot med uporabo 10 mg/kg telesne mase intravensko na 4 tedne.

##### *Lupusni nefritis*

1-2 tedna po prejetih prvih 2 intravenskih odmerkih se za bolnike z lupusnim nefritisom, ki prehajajo z 10 mg/kg telesne mase intravensko na 200 mg subkutano enkrat na teden, na podlagi populacijskih farmakokinetičnih simulacij pričakuje, da bodo imeli povprečne koncentracije belimumaba v serumu podobne kot bolniki, ki so dobili 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne, (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Intravenska in subkutana uporaba je pri opicah povzročila pričakovano zmanjšanje števila celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu, brez s tem povezanih toksikoloških izsledkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvedli pri nosečih opicah cynomolgus, ki so prejemale belimumab v odmerku 150 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji (približno 9-kratnik predvidene največje klinične izpostavljenosti pri človeku) na 2 tedna do 21 tednov. Zdravljenje z belimumabom ni bilo povezano s posrednimi ali neposrednimi škodljivimi vplivi, kar zadeva toksičnost za samice matere, razvojno toksičnost ali teratogenost.

Z zdravljenjem povezani izsledki so bili omejeni na pričakovana reverzibilno zmanjšanje števila celic B pri samicah-materah in mladičih ter reverzibilno znižanje IgM pri opičjih mladičih. Število celic B se je po prenehanju zdravljenja z belimumabom popravilo v obdobju do približno 1 leta postpartalno pri

odraslih opicah in do 3 mesecev življenja pri opičjih mladičih. Koncentracija IgM pri dojenčkih, *in utero* izpostavljenih belimumabu, se je popravila do 6. meseca starosti.

Vplive na plodnost opičjih samcev in samic so ocenili v 6-mesečnih toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov belimumaba v odmerkih do in vključno s 50 mg/kg telesne mase. Na reproduktivnih organih spolno zrelih samcev in samic niso ugotovili z zdravljenjem povezanih sprememb. Neformalna ocena menstruacijskih ciklusov pri samicah ni pokazala z belimumabom povezanih sprememb.

Ker je belimumab monoklonsko protitelo, študij genotoksičnosti niso izvedli. Študij kancerogenosti in študij plodnosti (samcev ali samic) niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

argininijev klorid  
histidin  
histidinijev monoklorid  
polisorbat 80 (E 433)  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ni znano.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Benlysta se lahko shranjuje pri temperaturi do 25 °C za obdobje do 12 ur. Peresnik mora biti zaščiten pred svetlobo in se ga mora zavreči, če se ga ne uporabi znotraj obdobja 12 ur.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 ml raztopine v brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo (iz nerjavečega jekla) v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Izčrpna navodila za subkutano injiciranje zdravila Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku so navedena na koncu navodila za uporabo (glejte navodila Korak za korakom).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/700/003 1 napolnjen injekcijski peresnik  
EU/1/11/700/004 4 napolnjeni injekcijski peresniki  
EU/1/11/700/005 12 (3x4) napolnjenih injekcijskih peresnikov (skupno pakiranje)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. julij 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg belimumaba.

Belimumab je humano monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , pridobljeno v celični liniji sesalcev (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNK.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 0,1 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 6 in z osmolalnostjo 270 – 320 mOsm/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Benlysta je indicirano kot dodatno zdravilo pri odraslih bolnikih z aktivnim, na avtoprotitelesa pozitivnim sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - *systemic lupus erythematosus*), ki imajo kljub standardnemu zdravljenju visoko stopnjo bolezenske aktivnosti (npr. pozitivno anti-dvDNK in nizek komplement) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Benlysta je v kombinaciji z osnovnim imunosupresivnim zdravljenjem indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### **4.3 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Benlysta mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju SLE. Prvo subkutano injiciranje zdravila Benlysta je priporočljivo opraviti pod nadzorom zdravnika in v okolju, ki je ustrezno opremljeno za obvladovanje preobčutljivostnih reakcij, če bi se pojavile. Zdravnik mora bolnika ustrezno usposobiti za podkožno injiciranje in ga seznani z znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Bolnik si lahko sam injicira zdravilo Benlysta, ali mu ga injicira njegov negovalec, ko zdravnik presodi, da je to primerno.

### Odmerjanje

## SLE

Priporočeni odmerek je 200 mg enkrat na teden subkutano. Odmerjanje ne temelji na telesni masi (glejte poglavje 5.2). Bolnikovo stanje je treba stalno ocenjevati. Če se urejenost bolezni po 6 mesecih zdravljenja ne izboljša, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Benlysta.

## Lupusni nefritis

Pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje aktivnega lupusnega nefritisa z zdravilom Benlysta, je priporočena shema odmerjanja 400 mg odmerek (dve 200 mg injekciji) enkrat na teden za 4 odmerke, po tem pa 200 mg enkrat na teden. Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje aktivnega lupusnega nefritisa z zdravilom Benlysta, je priporočeni odmerek 200 mg enkrat na teden. Zdravilo Benlysta se uporablja v kombinaciji s kortikosteroidi in mikofenolatom ali ciklofosfamidom za indukcijo ali mikofenolatom oziroma azatioprinom za vzdrževanje. Bolnikovo stanje je treba stalno ocenjevati.

## Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka je priporočljivo, da se zdravilo uporabi čim prej. Potem lahko bolnik nadaljuje uporabo na svoj običajni dan dajanja zdravila, ali začne nov urnik od dne, ko je injiciral pozabljeni odmerek.

## Sprememba načrtovanega dneva odmerjanja

Če bolnik želi spremeniti načrtovan dan dajanja zdravila, lahko nov odmerek uporabi na novoizbrani dan v tednu. Potem lahko nadaljuje z novim urnikom od tistega dne naprej, tudi če je presledek med odmerkoma enkrat krajši kot običajno.

## Prehod z intravenske na subkutano uporabo

### SLE

Če bolnik s SLE prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je treba prvo subkutano injekcijo dati od 1 do 4 tedne po zadnjem intravenskem odmerku (glejte poglavje 5.2).

### Lupusni nefritis

Če bolnik z lupusnim nefritisom prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je priporočljivo dati prvi odmerek 200 mg subkutane injekcije od 1 do 2 tedna po zadnjem intravenskem odmerku. Ta prehod se lahko izvede kadarkoli po tem, ko bolnik dobi prva 2 intravenska odmerka (glejte poglavje 5.2).

## Posebne skupine bolnikov

### Starejši

Podatki o bolnikih, starih 65 let in več, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Benlysta je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

Belimumab so preučevali pri majhnem številu bolnikov s SLE in okvaro ledvic.

Na podlagi informacij, ki so na voljo, bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Vendar pa je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic priporočljiva previdnost, ker zanje ni podatkov (glejte poglavje 5.2).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli specifičnih študij z zdravilom Benlysta. Ni verjetno, da bi bolniki z okvaro jeter potrebovali prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

#### *SLE*

Pri bolnikih, starih 5 let do manj kot 18 let, subkutana uporaba zdravila Benlysta z napolnjeno injekcijsko brizgo ni bila ocenjena in je priporočljiva subkutana uporaba zdravila Benlysta z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil za odmerjanje zdravila Benlysta v napolnjeni injekcijski brizgi ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost subkutane uporabe zdravila Benlysta pri otrocih, mlajših od 5 let ali s telesno maso manj kot 15 kg, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### *Lupusni nefritis*

Varnost in učinkovitost subkutane uporabe zdravila Benlysta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Priporočeni mesti injiciranja sta trebuh ali stegno. V primeru injiciranja v isti predel je treba bolnika opozoriti, naj za vsako injekcijo uporabi drugo mesto injiciranja; zdravila ne sme injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Kadar se na isto mesto injicira 400 mg odmerka, je priporočljivo, da se 2 posamezni 200 mg injekciji injicira vsaj 5 cm narazen.

Izčrpna navodila za subkutano injiciranje zdravila Benlysta v napolnjeni injekcijski brizgi so navedena na koncu navodila za uporabo (glejte Navodila korak za korakom).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo Benlysta ni raziskano v naslednjih skupinah bolnikov, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s:

- hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja,
- HIV,
- anamnezo ali trenutnim hepatitisom B ali C,
- hipogamaglobulinemijo ( $\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$ ) ali pomanjkanjem IgA ( $\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$ ),
- anamnezo presaditve pomembnega organa, presaditve hematopoetskih matičnih celic/kostnega mozga ali presaditve ledvice.

### Sočasna uporaba z zdravili, usmerjenimi na celice B

Razpoložljivi podatki ne podpirajo sočasne uporabe rituksimaba z zdravilom Benlysta pri bolnikih s SLE (glejte poglavje 5.1). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Benlysta uporabljeno sočasno z drugimi zdravili, usmerjenimi na celice B.

### Preobčutljivost

Subkutana ali intravenska uporaba zdravila Benlysta lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, ki so lahko hude in s smrtnim izidom. V primeru hude reakcije je treba dajanje zdravila Benlysta prekiniti in uporabiti ustrezna zdravila (glejte poglavje 4.2). Tveganje za preobčutljivostne reakcije je največje ob prvih dveh odmerkih, vendar pa je to tveganje treba upoštevati pri vsaki uporabi. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti. Opažali so tudi ponovitev klinično pomembnih reakcij po ustreznem začetnem zdravljenju simptomov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolnikom je treba povedati, da so preobčutljivostne reakcije možne na dan uporabe zdravila in več dni potem, in jih seznaniti z možnimi znaki in simptomi ter možnostjo ponovitve. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, če se jim pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Navodilo za uporabo tega zdravila mora biti na voljo bolniku. Opažili so tudi reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti, ki vključujejo simptome, kot so kožni izpuščaj, navzea, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol in edem obraza.

V kliničnih študijah intravenske uporabe so bile med resnimi infuzijskimi in preobčutljivostnimi reakcijami anafilaktična reakcija, bradikardija, hipotenzija, angioedem in dispneja. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Benlysta prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (glejte poglavje 4.4).

### Okužbe

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab poveča tveganje za razvoj okužb pri odraslih in otrocih z lupusom, vključno z oportunističnimi okužbami, povečano tveganje pa imajo lahko tudi mlajši otroci. V kontroliranih kliničnih študijah je bila pojavnost hudih okužb enaka v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in skupini, ki je prejela placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pogostejše pojavile pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta je treba razmisliti o cepljenju proti pnevmokokom. Zdravilo Benlysta se ne sme uvesti bolnikom z aktivnimi hudimi okužbami (vključno s hudimi kroničnimi okužbami). Pri odločitvi za uporabo zdravila Benlysta pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe je potrebna previdnost in natančna ocena, ali pričakovane koristi odtehtajo tveganja. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, naj v primeru pojava simptomov okužbe kontaktirajo svojega zdravnika. Bolnike, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Benlysta pojavi okužba, je treba natančno nadzirati in temeljito je treba razmisliti o prekinitvi imunosupresivnega zdravljenja, tudi zdravljenja z zdravilom Benlysta, dokler okužba ne mine. Tveganje uporabe zdravila Benlysta pri bolnikih z aktivno ali latentno tuberkulozo ni znano.

### Depresija in samomorilnost

V kontroliranih kliničnih študijah intravenske in subkutane uporabe so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, pogostejše poročali o psihiatričnih motnjah (depresija, samomorilne misli in vedenje, vključno s samomori) (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta na podlagi bolnikove zdravstvene anamneze in trenutnega psihiatričnega stanja oceniti tveganje za depresijo in samomor ter nadaljevati s spremljanjem bolnikov med zdravljenjem. Zdravniki morajo svetovati bolnikom (in njihovim skrbnikom, kjer je to potrebno), naj se obrnejo na svojega zdravnika v primeru novega pojava ali poslabšanja psihiatričnih simptomov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

### Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in

toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna. Bolnikom je treba svetovati glede znakov in simptomov SJS in TEN ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Benlysta takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila Benlysta razvil SJS ali TEN, se zdravljenja z zdravilom Benlysta pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Med zdravljenjem SLE z zdravilom Benlysta so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML). Zdravniki morajo biti posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo PML, a jih bolniki lahko ne opazijo (npr. kognitivni, nevrološki ali psihiatrični simptomi ali znaki). Bolnike je treba nadzorovati glede takšnih novonastalih simptomov ali znakov oziroma njihovega poslabšanja. Če se pojavijo takšni simptomi ali znaki, je treba bolnika napotiti k nevrologu in opraviti ustrezne ukrepe za diagnosticiranje PML, kot je klinično indicirano. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, prekiniti, dokler PML ni izključena. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, ukiniti.

#### Imunizacija

V 30 dneh pred uporabo zdravila Benlysta in sočasno z njegovo uporabo se ne sme uporabljati živih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. O sekundarnem prenosu okužb z oseb, ki so dobile živa cepiva, na bolnike, ki so prejeli zdravilo Benlysta, ni podatkov.

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab ovira odziv na imunizacije. Toda v majhni študiji, ki je ocenjevala odziv na 23-valentno pnevmokokno cepivo, so bili na splošno imunski odzivi na različne serotipe pri bolnikih s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta, podobni kot pri tistih, ki so ob času cepljenja prejeli standardno imunosupresivno zdravljenje. Za sklepanje o odzivu na druga cepiva ni dovolj podatkov.

Maloštevilni podatki kažejo, da zdravilo Benlysta ne vpliva pomembno na sposobnost za vzdrževanje zaščitnega imunskega odziva na imunizacije, izvedene pred uporabo zdravila Benlysta. V eni podštudiji je majhna skupina bolnikov, ki so predhodno prejeli cepiva proti tetanusu, pnevmokokom ali gripi, po zdravljenju z zdravilom Benlysta ohranila zaščitne titre.

#### Malignomi in limfoproliferativne motnje

Imunomodulirajoča zdravila, vključno z zdravilom Benlysta, lahko povečajo tveganje za malignome. Previdnost se svetuje pri odločanju za zdravljenje z zdravilom Benlysta pri bolnikih z anamnezo malignoma in pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju bolnikov, ki se jim pojavi malignom. Bolniki, ki so imeli v zadnjih 5 letih maligno novotvorbo niso raziskani; izjema so bolniki z bazalnoceličnim ali ploščatoceličnim rakom kože ali rakom materničnega vratu, ki je bil v celoti izrezan ali ustrezno zdravljen.

#### Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje polisorbat 80 (glejte poglavje 2), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij *in vivo* medsebojnega delovanja niso izvedli. Zvišana raven citokinov med kroničnim vnetjem zavre nastajanje nekaterih encimov CYP450. Ni znano, ali bi bil belimumab lahko citokinski modulator. Tveganja za posredno zmanjšanje aktivnosti CYP z belimumabom ni mogoče izključiti. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila substrate CYP z ozkim terapevtskim indeksom, kjer je odmerek

individualno prilagojen (npr. za varfarin), po uvedbi ali prenehanju zdravljenja z belimumabom izvajati terapevtski nadzor.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Benlysta pri nosečnicah je malo. Poleg pričakovanega farmakološkega učinka (tj. zmanjšanja števila celic B) študije na opicah ne kažejo neposrednih ali posrednih toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Benlysta se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Benlysta izloča v človeškem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Vendar pa so belimumab odkrili v mleku opičjih samic, ki so prejemale 150 mg/kg telesne mase na 2 tedna.

Materina protitelesa (IgG) se izločajo v materinem mleku, zato se je priporočljivo odločiti za prenehanje dojenja ali za prekinitve zdravljenja z zdravilom Benlysta, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu belimumaba na plodnost pri človeku ni. Vpliva na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso formalno ocenili (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Glede na farmakologijo belimumaba ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je priporočljivo, da se upošteva njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov zdravila Benlysta.

#### **4.9 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost belimumaba pri bolnikih s SLE so ocenili v treh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe pred pridobitvijo dovoljenja za promet in eni kasnejši regionalni, s placebom nadzorovani študiji intravenske uporabe, eni s placebom kontrolirani študiji subkutane uporabe in dveh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe v obdobju trženja. Varnost pri bolnikih z aktivnim luskasnim nefritisom so ocenili v 1 s placebom kontrolirani študiji intravenske uporabe.

Podatki, prikazani v spodnji preglednici, odražajo izpostavljenost 674 bolnikov s SLE v treh kliničnih študijah pred pridobitvijo dovoljenja za promet in 470 bolnikov v kasnejši s placebom nadzorovani študiji, ki so prejemali zdravilo Benlysta intravensko (10 mg/kg telesne mase v obdobju 1 ure na 0., 14. in 28. dan ter nato vsakih 28 dni do 52 tednov) ter 556 bolnikov s SLE, ki so prejemali zdravilo Benlysta subkutano (200 mg enkrat na teden do 52 tednov). Predstavljeni podatki o varnosti pri nekaterih bolnikih s SLE vključujejo podatke preko 52. tedna. Podatki odražajo dodatno izpostavljenost 224 bolnikov z aktivnim luskasnim nefritisom zdravilu Benlysta, uporabljenemu intravensko (10 mg/kg telesne mase do 104 tedne). Vključeni so tudi podatki iz poročil med obdobjem trženja.

Večina bolnikov je za SLE sočasno dobivala tudi eno ali več naslednjih zdravil: kortikosteroide, imunomodulacijska zdravila, antimalarike, nesteroidna protivnetna zdravila.

Neželeni učinki so bili opisani pri 84 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in 87 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Najpogostejše zabeleženi neželeni učinek ( $\geq 5$  % bolnikov s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo, in z deležem,  $\geq 1$  % večjim kot med prejemniki placeba) je bil nazofaringitis. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 7 % in med prejemniki placeba 8 %.

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki ( $> 5$  % bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo) so bili okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in herpes zoster. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 12,9 % in med prejemniki placeba 12,9 %.

*Hudi kožni neželeni učinki:* v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti:

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| zelo pogosti | $\geq 1/10$                                  |
| pogosti      | $\geq 1/100$ do $< 1/10$                     |
| občasni      | $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                   |
| redki        | $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$               |
| neznana      | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Navedena pogostnost je največja pogostnost, zabeležena z eno ali drugo farmacevtsko obliko.

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                       |
|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni <sup>1</sup>        | zelo pogosti | bakterijske okužbe, npr. bronhitis, okužba sečil                                      |
|                                                       | pogosti      | virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna okužba zgornjih dihal    |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | pogosti      | levkopenija                                                                           |
| Bolezni imunskega sistema                             | pogosti      | preobčutljivostne reakcije <sup>2</sup>                                               |
|                                                       | občasni      | anafilaktična reakcija                                                                |
|                                                       | redki        | reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti                                             |
| Psihiatrične motnje                                   | pogosti      | depresija                                                                             |
|                                                       | občasni      | samomorilno vedenje, samomorilne misli                                                |
| Bolezni živčevja                                      | pogosti      | migrena                                                                               |
| Bolezni prebavil                                      | pogosti      | driska, navzea                                                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | pogosti      | reakcije na mestu injiciranja <sup>3</sup> , urtikarija, izpuščaj                     |
|                                                       | občasni      | angioedem                                                                             |
|                                                       | neznana      | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza                             |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | pogosti      | bolečina v okončini                                                                   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | pogosti      | z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije <sup>2</sup> , pireksija |

<sup>1</sup> Za več informacij glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4 »Okužbe«.

<sup>2</sup> "Preobčutljivostne reakcije" zajemajo skupino izrazov, vključno z anafilaksijo; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim s hipotenzijo, angioedemom, urtikarijo ali drugimi oblikami izpuščaja, srbenjem in dispnejo. "Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije" zajemajo skupino izrazov; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim z bradikardijo, mialgijo, glavobolom, izpuščajem, urtikarijo, pireksijo, hipotenzijo, hipertenzijo, omotico in artralgiijo. Zaradi prekrivanj znakov in simptomov preobčutljivostnih reakcij in z infundiranjem ali z injiciranjem povezanih sistemskih reakcij v vseh primerih ni mogoče razločiti.

<sup>3</sup> Velja le za subkutano obliko.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni podatki so kumulativni podatki treh kliničnih študij z intravensko uporabo pred pridobitvijo dovoljenja za promet (samo intravenski odmerek 10 mg/kg telesne mase) in klinične študije s subkutano uporabo. Poglavji »Okužbe« in »Psihiatrične motnje« vključujeta tudi podatke študije iz obdobja trženja.

*Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost:* Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost so na splošno opažali na dan uporabe, toda akutne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni po uporabi. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti.

Pojavnost infuzijskih in preobčutljivostnih reakcij po intravenski uporabi, ki so se pojavile v okviru 3 dni po infundiranju, je bila 12 % v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, in 10 % v skupini, ki je prejela placebo; v prvi skupini je bilo treba zdravljenje za stalno prenehati pri 1,2 % in v drugi pri 0,3 % bolnikov.

Pojavnost sistemskih in preobčutljivostnih reakcij po injiciranju, ki so se pojavile v okviru 3 dni po subkutani uporabi, je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, 7 %, in v skupini, ki je prejela placebo, 9 %. Klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, povezane s subkutano uporabo zdravila Benlysta, ki so zahtevale trajno prenehanje zdravljenja, so se pojavile pri 0,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo.

*Okužbe:* Celotna pojavnost okužb v študijah intravenske in subkutane uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom je bila 63 % tako v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, kot v skupini, ki je prejela placebo. Okužbe, ki so se pojavile pri vsaj 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in vsaj 1 % pogosteje kot med bolniki, ki so prejeli placebo, so bile virusne okužbe zgornjih dihal, bronhitis in bakterijske okužbe sečil. Resne okužbe so se pojavile pri 5 % tako med bolniki, ki so prejeli zdravilo Benlysta kot med bolniki, ki so prejeli placebo; resnih oportunističnih okužb je bilo med prvimi 0,4 % in med drugimi 0 %. Okužbe, ki so povzročile prekinitev zdravljenja, so se pojavile pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Nekatere okužbe so bile hude ali s smrtnim izidom.

Za informacije o okužbah, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s SLE, glejte razdelek spodaj Pediatrična populacija.

V študiji lupusnega nefritisa so bolniki prejeli osnovno standardno terapijo (glejte poglavje 5.1) in celokupna pojavnost okužb je bila 82 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, v primerjavi s 76 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Resne okužbe so se pojavile pri 13,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 17,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Okužbe s smrtnim izidom so se pojavile pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V randomizirani, dvojno slepi, 52-tedenski študiji varnosti v obdobju trženja pri SLE (BEL115467), v kateri so ocenjevali umrljivost in specifične neželene dogodke pri odraslih, so se hude okužbe pojavile pri 3,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) v primerjavi s 4,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pojavile pri 0,45 % (9/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,15 % (3/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Incidenca umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila 0,50 % (10/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,40 % (8/2001) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Največ okužb s smrtnim izidom je bilo opaženih v prvih 20 tednih zdravljenja z zdravilom Benlysta.

*Psihiatrične motnje:* V študijah intravenske uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,2 % (8/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in pri 0,4 % (3/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. O hudi depresiji so poročali pri 0,6 % (4/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in 0,3 % (2/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta, sta se zgodila dva samomora (vključno z enim bolnikom, ki je prejel zdravilo Benlysta 1 mg/kg telesne mase).

V študiji v obdobju trženja pri SLE so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,0 % (20/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,3 % (6/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri 0,3 % (7/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri < 0,1 % (1/2001) bolnikov, ki so

prejemali placebo, so poročali o hudi depresiji. Skupna incidenca resnih samomorilnih misli ali vedenja ali samopoškodovanja brez samomorilnega namena je bila 0,7 % (15/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta in 0,2 % (5/2001) v skupini, ki je prejela placebo. V nobeni skupini niso poročali o samomoru.

Bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj v zgornjih študijah intravenske uporabe pri SLE niso bili izključeni.

V klinični študiji subkutane uporabe pri SLE, kjer so bili bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj izključeni, so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 0,2 % (1/556) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri nobenem izmed bolnikov, ki so prejeli placebo. V nobeni skupini niso poročali o resnih dogodkih, povezanih z depresijo ali samomori.

*Levkopenija:* Pojavnost levkopenije kot neželenega učinka pri bolnikih s SLE je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, 3 % in v skupini, ki je prejela placebo, 2 %.

*Reakcije na mestu injiciranja:* V študiji s subkutano uporabo pri SLE je bila pogostnost reakcij na mestu injiciranja v skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Benlysta, 6,1 % (34/556) in v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, 2,5 % (7/280). Te reakcije na mestu injiciranja (najpogosteje bolečine, eritem, hematoma, srbenje ali zatrdlina) so bile blage do zmerno. Večina jih ni zahtevala prenehanja uporabe zdravila.

#### Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih temelji na eni subkutani študiji in eni intravenski študiji.

V 52-tedenski odprti študiji, v kateri je 25 pediatričnih bolnikov (10 do 17 let starosti) s SLE prejelo subkutano zdravilo Benlysta s primerljivo izpostavljenostjo kot odrasli (200 mg na določen odmerni interval, ki je temeljil na telesni masi, na osnovno sočasno zdravljenje), je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano, skladen z znanim varnostnim profilom za belimumab.

V 52-tedenski, s placebo kontrolirani študiji, v kateri je 53 bolnikov (6 do 17 let starosti) s SLE prejelo zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko na 0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni, na osnovno sočasno zdravljenje), niso opazili novih varnostnih signalov pri pediatrični populaciji, stari 12 let in več (n = 43). Varnostni podatki pri otrocih, mlajših od 12 let (n = 10) so omejeni.

#### *Okužbe*

Skupina bolnikov, starih 5 do 11 let: o okužbah so poročali pri 8/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 3/3 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 1/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 2/3 bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Skupina bolnikov, starih 12 do 17 let: o okužbah so poročali pri 22/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 25/37 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 3/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 3/37 bolnikov, ki so prejeli placebo. V odprti podaljšani fazi se je ena okužba pri bolniku, ki je prejel zdravilo Benlysta intravensko, končala s smrtjo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Benlysta so omejene. Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s primeri prevelikega odmerjanja, so bili v skladu s pričakovanimi za belimumab.

Dva odmerka do 20 mg/kg telesne mase, uporabljena pri ljudeh v intravenski infuziji v presledku 21 dni, nista bila povezana z večjo incidenco neželenih učinkov kot odmerki 1, 4 ali 10 mg/kg telesne mase.

V primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno opazovati in jim zagotoviti podporno oskrbo, kot je ustrezno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa.  
Oznaka ATC: L04AG04

#### Mehanizem delovanja

Belimumab je človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , specifično za topno humano B-limfocite stimulirajočo beljakovino (BLyS, ki jo označujejo tudi BAFF in TNFSF13B). Belimumab prepreči vezavo topnega BLyS, ki je dejavnik preživetja celic B, na njegove receptorje na celicah B. Belimumab se na celice B ne veže neposredno, toda z vezavo na BLyS zavre preživetje celic B, vključno z avtoreaktivnimi celicami B, in zmanjša diferenciacijo celic B v plazmatke, ki izdelujejo imunoglobuline.

Bolniki s SLE in drugimi avtoimunskimi boleznimi imajo večjo koncentracijo BLyS. Koncentracija BLyS v plazmi in aktivnost SLE sta povezani. Relativni prispevek koncentracije BLyS k patofiziologiji SLE ni povsem razjasnjen.

#### Farmakodinamski učinki

Do 52. tedna se je mediana koncentracija IgG pri bolnikih s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta zmanjšala za 11 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa se je povečala za 0,7 %.

Med bolniki, ki so izhodiščno imeli protitelesa anti-dvDNK, se je mediana raven teh protiteles po 52 tednih zmanjšala za 56 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in za 41 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so izhodiščno imeli protitelesa anti-dvDNK, je do 52. tedna postalo negativnih 18 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Benlysta in 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih s SLE z nizko koncentracijo komplementa so do 52. tedna ugotovili normalizacijo C3 oz. C4 pri 42 % oz. 52 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 21 % oz. 20 % tistih, ki so prejeli placebo.

Zdravilo Benlysta je po 52 tednih značilno zmanjšalo število vseh, tranzicijskih, naivnih in SLE celic B ter plazmatk v obtoku. Zmanjšanje števila naivnih in tranzicijskih celic B ter podskupine SLE celic B so opazili že po 8 tednih. Število spominskih celic se je sprva povečalo in se je do 52. tedna počasi zmanjšalo na izhodiščno raven.

Odziv celic B in IgG na dolgotrajno zdravljenje z intravenskim zdravilom Benlysta so ocenili v nekontrolirani podaljšani študiji pri SLE. Po sedmih letih in pol (vključno z 72 tedni v matični študiji) so opazili bistveno in dolgotrajno zmanjšanje števila različnih podskupin celic B, ki je povzročilo 87 % mediano zmanjšanje števila naivnih celic B, 67 % spominskih celic B, 99% aktiviranih celic B in 92 %

mediano zmanjšanje števila plazmatk po več kot 7 letih zdravljenja. Po približno sedmih letih so opazili 28 % mediano znižanje koncentracije IgG; 1,6 % osebam se je koncentracija IgG znižala pod 400 mg/dl. Tekom študije je incidenca poročenih neželenih učinkov ostala enaka ali se je zmanjšala.

Pri bolnikih z aktivnim luskusnim nefritisom se je po zdravljenju z zdravilom Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) ali placebo pojavilo zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo povezano z zmanjšano proteinurijo. V primerjavi s placebo so v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, opazili manjše zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo pričakovano glede na znani mehanizem delovanja belimumaba. Po 104 tednih je bil mediani odstotek zvečanja IgG od izhodišča 17 % za zdravilo Benlysta in 37 % za placebo. Znižanje avtoprotiteles, zvišanje komplementa in znižanje števila vseh krožčnih B celic in podskupin B celic, ki so jih opazili, so bili v skladu s študijami SLE.

V eni intravenski študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE (6 do 17 let starosti) in eni subkutani študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE (10 do 17 let starosti) je bil farmakodinamični odziv skladen s podatki za odrasle (glejte poglavje 4.2).

### Imunogenost

V študiji subkutane uporabe, v kateri so testirali vzorce seruma več kot 550 odraslih bolnikov s SLE, niso odkrili protiteles proti belimumabu ne med zdravljenjem z 200 mg belimumaba subkutano ne po zdravljenju. V študiji luskusnega nefritisa, kjer je 224 odraslih bolnikov prejelo zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko, niso odkrili protiteles proti belimumabu.

V eni intravenski študiji pri 6 do 17 let starih pediatričnih bolnikih (n = 53) s SLE in eni subkutani študiji pri 10 do 17 let starih pediatričnih bolnikih (n = 25) s SLE ni nobeden od bolnikov razvil protiteles proti belimumabu (glejte poglavje 4.2).

### Klinična učinkovitost in varnost

#### SLE

##### *Subkutano injiciranje*

Učinkovitost subkutano uporabljanega zdravila Benlysta so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebo kontrolirani 52-tedenski študiji III. faze (HGS1006-C1115; BEL112341) pri 836 odraslih bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih *American College of Rheumatology*. Primerni bolniki so imeli aktiven SLE; to je bilo opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI  $\geq 8$  in pozitiven izvid testa protijedrnih protiteles (ANA) (titer ANA  $\geq 1:80$  in/ali pozitivna anti-dvDNK [ $\geq 30$  enot/ml]) ob presejanju. Bolniki so bili na stabilni shemi zdravljenja SLE (standardna oskrba), ki je obsegala kar koli od naslednjega (same ali v kombinaciji): kortikosteroide, antimalarike, nesteroidna protivnetna zdravila ali druge imunosupresive. Bolniki niso bili vključeni v študijo, če so imeli hud, aktiven luskus osrednjega živčevja ali hud, aktiven luskusni nefritis.

Ta študija je bila izvedena v ZDA, Južni Ameriki, Evropi in Aziji. Mediana starost bolnikov je bila 37 let (razpon: od 18 do 77 let) in večina (94 %) je bila žensk. Med osnovnimi zdravili so bili kortikosteroidi (86 %,  $> 7,5$  mg/dan ekvivalenta prednizona 60 %), imunosupresivi (46 %) in antimalariki (69 %). Bolniki so bili za 52 tednov v razmerju 2:1 randomizirani na prejemanje 200 mg belimumaba ali placebo subkutano enkrat na teden.

Izhodiščno je imelo 62,2 % bolnikov zelo aktivno bolezen (rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 88 % bolnikov je imelo prizadetost mukokutanega, 78 % kostnomišičnega, 8 % hematološkega, 12 % ledvičnega in 8 % žilnega organskega področja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljeni dogodek (indeks odziva SLE – *SLE Responder Index* [SRI]), ki je odziv opredelil kot izpolnitev vsakega od naslednjih meril 52. teden v primerjavi z izhodiščem:

- zmanjšanje rezultata SELENA-SLEDAI za  $\geq 4$  točke in

- brez novih točk organskega področja BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ali 2 novi točki organskega področja BILAG B ter
- brez poslabšanja (povečanja za < 0,30 točke) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment*)

Indeks odziva SLE meri izboljšanje aktivnosti SLE brez poslabšanja v kateremkoli organskem sistemu ali bolnikovem splošnem stanju.

**Preglednica 1: Delež odziva po 52 tednih**

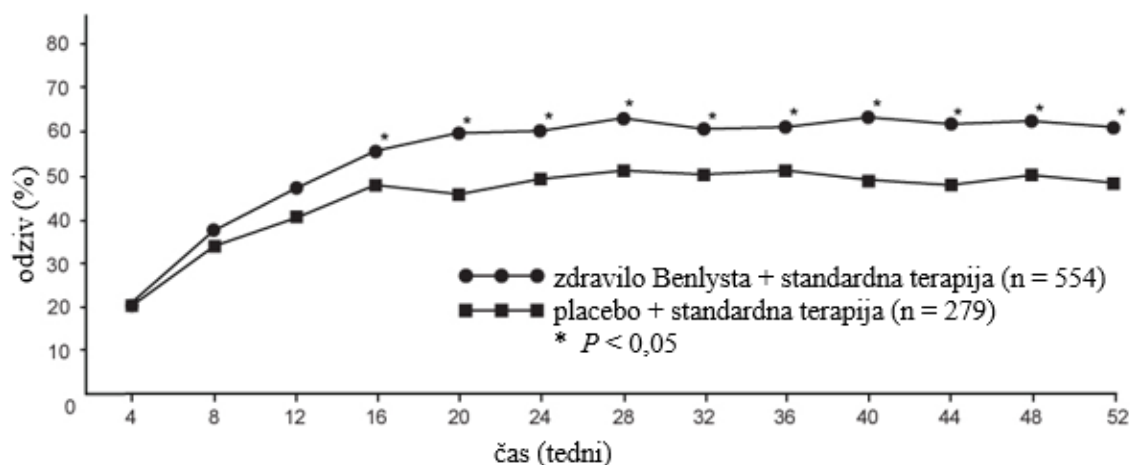
| Odziv <sup>1</sup>                                        | Placebo <sup>2</sup><br>(n = 279) | Benlysta <sup>2</sup><br>200 mg/teden<br>(n = 554) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Indeks odziva SLE                                         | 48,4 %                            | 61,4 %<br>(p = 0,0006)                             |
| Opazena razlika v prim. s placebom                        |                                   | 12,98 %                                            |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v prim. s placebom              |                                   | 1,68<br>(1,25; 2,25)                               |
| Elementi indeksa odziva SLE                               |                                   |                                                    |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem<br>SELENA-SLEDAI $\geq 4$ | 49,1 %                            | 62,3 %<br>(p = 0,0005)                             |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja<br>indeksa BILAG       | 74,2 %                            | 80,9 %<br>(p = 0,0305)                             |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po<br>PGA              | 72,8 %                            | 81,2 %<br>(p = 0,0061)                             |

<sup>1</sup> Iz analiz so izključili vse subjekte, ki jim manjka izhodiščna ocena za katero koli komponento (1 za placebo; 2 za zdravilo Benlysta).

<sup>2</sup> Vsi bolniki so prejeli standardno zdravljenje.

Razlika med terapijskima skupinama se je pokazala do 16. tedna in se je ohranila do 52. tedna (Slika 1).

**Slika 1. Delež bolnikov, odzivnih glede na SRI, po obiskih**



Poslabšanja SLE so bila opredeljena z modificiranim indeksom poslabšanja SLE SELENA SLEDAI. Tveganje za prvo poslabšanje se je v 52 tednih opazovanja v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta,

zmanjšalo za 22 % v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti = 0,78,  $p = 0,0061$ ). Mediani čas do prvega poslabšanja med bolniki, ki se jim je pojavilo poslabšanje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta daljši (190 dni) kot med prejemniki placeba (141 dni). Huda poslabšanja so med 52 tedni opazovanja ugotovili pri 10,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, in pri 18,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo (opažena razlika med zdravljenjem = -7,6 %). Tveganje za huda poslabšanja se je med 52 tedni opazovanja v skupini, ki so prejeli zdravilo Benlysta zmanjšalo za 49 % v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti = 0,51,  $p = 0,0004$ ). Mediani čas do prvega hudega poslabšanja med bolniki, ki se jim je pojavilo hudo poslabšanje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta daljši (171 dni) kot med prejemniki placeba (118 dni).

Odstotek bolnikov, ki so izhodiščno prejeli več kot 7,5 mg/dan prednizona (ali ekvivalenta) in se jim je povprečni odmerek kortikosteroida v obdobju od 40. do 52. tedna zmanjšal za vsaj 25 % v primerjavi z izhodiščem na odmerek, enakovreden  $\leq 7,5$  mg/dan prednizona, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 18,2 % in med prejemniki placeba 11,9 % ( $p = 0,0732$ ).

Z zdravilom Benlysta je bilo v primerjavi s placebom ugotovljeno izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACIT-Fatigue. Prilagojena povprečna sprememba rezultata od izhodišča do 52. tedna je bila z zdravilom Benlysta značilno večja kot s placebom (4,4 v primerjavi z 2,7,  $p = 0,0130$ ).

Analiza primarnega opazovanega dogodka v podskupinah je pokazala največjo opaženo korist pri bolnikih z večjo izhodiščno aktivnostjo bolezni, vključno z bolniki, ki so imeli rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$  ali pri bolnikih, ki so za obvladovanje bolezni potrebovali steroide ali pri bolnikih z nizko koncentracijo komplementa.

Poleg tega so večji relativni odziv ugotovili tudi v predhodno identificirani serološko aktivni skupini bolnikov z izhodiščno nizkim komplementom in pozitivnim anti-dvDNK; glejte preglednico 2 za rezultate tega primera skupine z večjo bolezensko aktivnostjo.

**Preglednica 2: Bolniki z izhodiščno nizkim komplementom in pozitivnim anti-dvDNK**

| Podskupina                                                                                                   | Pozitiven anti-dvDNK IN nizek komplement |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                              | Placebo                                  | Benlysta 200 mg/teden             |
| Delež odziva po SRI po 52 tednih <sup>1</sup> (%)                                                            | (n = 108)<br>47,2                        | (n = 246)<br>64,6 (p = 0,0014)    |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 17,41                             |
| Huda poslabšanja v 52 tednih:                                                                                | (n = 108)                                | (n = 248)                         |
| Bolniki, ki se jim je pojavilo hudo poslabšanje (%)                                                          | 31,5                                     | 14,1                              |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 17,4                              |
| Čas do hudega poslabšanja [razmerje tveganj (95 % IZ)]                                                       |                                          | 0,38 (0,24; 0,61)<br>(p < 0,0001) |
| Znižanje prednizona za $\geq 25$ % od izhodišča na $\leq 7,5$ mg/dan v tednih od 24. do 52. <sup>2</sup> (%) | (n = 70)<br>11,4                         | (n = 164)<br>20,7 (p = 0,0844)    |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebom (%)                                                           |                                          | 9,3                               |
| Izboljšanje rezultata FACIT-fatigue od izhodišča do 52. tedna (povprečje):                                   | (n = 108)<br>2,4                         | (n = 248)<br>4,6 (p = 0,0324)     |
| Opažena terapevtska razlika v primerjavi s placebom (povprečna razlika)                                      |                                          | 2,1                               |

<sup>1</sup> Analiza deleža odziva po SRI v 52. tednu je izključila vse bolnike, ki jim je manjkala izhodiščna ocena (2 za zdravilo Benlysta).

<sup>2</sup> Med bolniki z izhodiščnim odmerkom prednizona > 7,5 mg/dan

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta v kombinaciji z enim ciklom rituksimaba so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 104-tedenski študiji faze III, ki je vključevala 292 bolnikov (BLISS-BELIEVE). Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev s stanjem nadzora bolezni, opredeljenim kot rezultat SLEDAI-2K  $\leq 2$ , doseženim brez imunosupresivov in s kortikosteroidi pri ekvivalentnem odmerku prednizona  $\leq 5$  mg/dan v 52. tednu. To je bilo doseženo pri 19,4 % (n = 28/144) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, in pri 16,7 % (n = 12/72) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom (razmerje obetov 1,27; 95 % IZ: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom, opazili večjo pogostnost neželenih učinkov (91,7 % vs. 87,5 %), resnih neželenih učinkov (22,2 % vs. 13,9 %) in resnih okužb (9,0 % vs. 2,8 %).

#### Lupusni nefritis

##### *Subkutana injekcija*

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta 200 mg, apliciranega subkutano bolnikom z aktivnim lupusnim nefritisom, temeljita na podatkih intravenske uporabe zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase in farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Iz študije SLE s subkutano uporabo, ki je opisana zgoraj, so bili izključeni bolniki, ki so imeli hud aktivni lupusni nefritis; vendar je imelo 12 % bolnikov izhodiščno prizadetost ledvičnega organskega področja (na podlagi ocene SELENA SLEDAI). Izvedena je bila naslednja študija pri aktivnem lupusnem nefritisu.

#### *Intravenska infuzija*

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase, uporabljenega intravensko skozi obdobje 1 ure 0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni, sta bili ocenjeni v 104-tedenski randomizirani (1:1), dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III (BEL114054) pri 448 bolnikih z aktivnim lupusnim nefritsom. Bolniki so imeli klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR (*American College of Rheumatology*), z biopsijo dokazan lupusni nefritis razreda III, IV, in/ali V in aktivno ledvično bolezen ob presejanju, ki je zahtevala standardno zdravljenje. Standardno zdravljenje je vključevalo kortikosteroide, 0- do 3-krat intravensko uporabljen metilprednizolon (500 do 1000 mg na odmerek), ki mu je sledilo 0,5 do 1 mg/kg/dan prednizona, uporabljenega peroralno, s celotnim dnevnim odmerkom  $\leq 60$  mg/dan in zmanjšanjem na  $\leq 10$  mg/dan do 24. tedna, z:

- 1 do 3 g/dan mofetilmikofenolata peroralno ali 720 do 2160 mg/dan natrijevega mikofenolata peroralno za indukcijo in vzdrževanje, ali
- 6 infuzij 500 mg ciklofosfamida intravensko vsaka 2 tedna za indukcijo, čemur je sledil azatioprin peroralno v ciljnem odmerku 2 mg/kg/dan za vzdrževanje.

Ta študija je bila izvedena v Aziji, Severni Ameriki, Južni Ameriki in Evropi. Mediana starost bolnikov je bila 31 let (razpon: 18 do 77 let); večina (88 %) je bila žensk.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila primarna učinkovitost ledvičnega odziva (PERR, *Primary Efficacy Renal Response*) 104. teden, definirana kot odziv 100. teden, ki je bil potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: razmerje proteini:kreatinin v urinu (uPCR - *urinary protein:creatinine ratio*)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) in ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 20$  % glede na vrednost pred izbruhom.

Glavni sekundarni opazovani dogodki so vključevali:

- Popolni ledvični odziv (CRR, *Complete Renal Response*), definiran kot odziv 100. teden, potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: uPCR  $< 500$  mg/g (56,8 mg/mmol) in eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 10$  % glede na vrednost pred izbruhom.
- PERR 52. teden.
- Čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti (z ledvicami povezan dogodek je definiran kot prvi dogodek končnega stadija ledvične bolezni, podvojevanje vrednosti serumskega kreatinina, poslabšanje delovanja ledvic [definirano kot zvečana proteinurija in/ali spremenjeno delovanje ledvic] ali začetek nedovoljenega zdravljenja zaradi bolezni ledvic).

Za opazovane dogodke PERR in CRR je bilo potrebno zmanjšati zdravljenje s steroidi na  $\leq 10$  mg/dan od 24. tedna dalje, da bi se lahko štelo za odziv. Za te opazovane dogodke so bili bolniki, ki so prezgodaj prenehali z zdravljenjem, prejeli nedovoljeno zdravilo ali prezgodaj zapustili študijo, obravnavani kot neodzivni.

Delež bolnikov, ki so dosegli PERR 104. teden je bil značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi s placebom. Glavni sekundarni opazovani dogodki so pokazali tudi značilno izboljšanje z zdravilom Benlysta v primerjavi s placebom (preglednica 3).

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri odraslih bolnikih z lupusnim nefritisom**

| Opazovani dogodek učinkovitosti                                                                                            | Placebo<br>N = 223 | Zdravilo<br>Benlysta<br>10 mg/kg<br>N = 223 | Opažena<br>razlika v<br>primerjavi<br>s placebom | Razmerje<br>obetov/ogroženosti<br>v primerjavi s<br>placebom<br>(95 % IZ) | Vrednost<br>P |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>PERR 104. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                      | 32,3 %             | 43,0 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,55<br>(1,04; 2,32)                                                   | 0,0311        |
| komponente PERR                                                                                                            |                    |                                             |                                                  |                                                                           |               |
| razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>≤ 700 mg/g<br>(79,5 mg/mmol)                                                    | 33,6 %             | 44,4 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,54<br>(1,04; 2,29)                                                   | 0,0320        |
| eGFR<br>≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ali<br>brez zmanjšanja eGFR<br>za > 20 % glede na<br>vrednost pred izbruhom        | 50,2 %             | 57,4 %                                      | 7,2 %                                            | OR 1,32<br>(0,90; 1,94)                                                   | 0,1599        |
| neuspeh, ki ni povezan z<br>zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %             | 83,0 %                                      | 8,5 %                                            | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                                   | 0,0364        |
| <b>CRR 104. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                       | 19,7 %             | 30,0 %                                      | 10,3 %                                           | OR 1,74<br>(1,11; 2,74)                                                   | 0,0167        |
| komponente CRR                                                                                                             |                    |                                             |                                                  |                                                                           |               |
| razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>< 500 mg/g<br>(56,8 mg/mmol)                                                    | 28,7 %             | 39,5 %                                      | 10,8 %                                           | OR 1,58<br>(1,05; 2,38)                                                   | 0,0268        |
| eGFR<br>≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ali<br>brez zmanjšanja eGFR<br>za > 10 % glede na<br>vrednost pred izbruhom        | 39,9 %             | 46,6 %                                      | 6,7 %                                            | OR 1,33<br>(0,90; 1,96)                                                   | 0,1539        |
| neuspeh, ki ni povezan z<br>zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %             | 83,0 %                                      | 8,5 %                                            | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                                   | 0,0364        |
| <b>PERR 52. teden<sup>1</sup></b><br>odzivni bolniki                                                                       | 35,4 %             | 46,6 %                                      | 11,2 %                                           | OR 1,59<br>(1,06; 2,38)                                                   | 0,0245        |
| <b>Čas do z ledvicami<br/>povezanega dogodka ali<br/>smrti<sup>1</sup></b><br>odstotek bolnikov z<br>dogodkom <sup>2</sup> | 28,3 %             | 15,7 %                                      | -                                                |                                                                           |               |
| čas do dogodka [razmerje<br>tveganja (95 % IZ)]                                                                            |                    |                                             | -                                                | HR 0,51<br>(0,34; 0,77)                                                   | 0,0014        |

<sup>1</sup>PERR 104. teden je bila primarna analiza učinkovitosti; CRR 104. teden, PERR 52. teden in čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti so bili vključeni v vnaprej določeni hierarhiji testiranja.

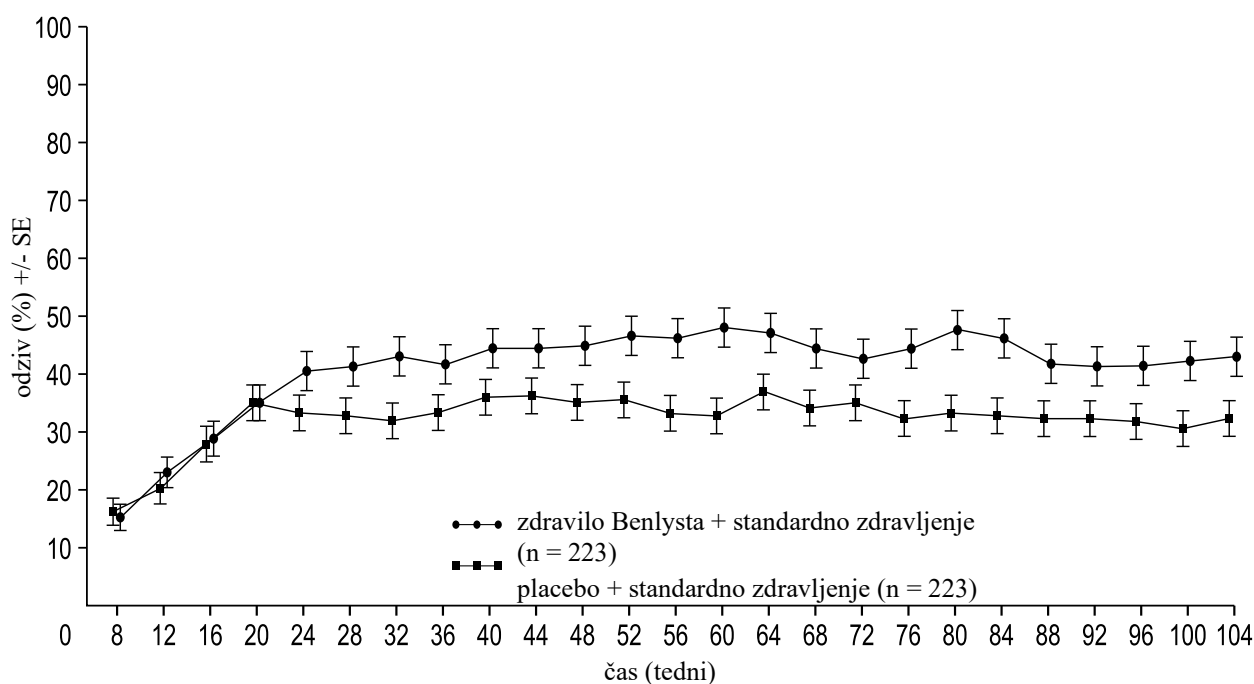
<sup>2</sup>Pri izključitvi smrti iz analize (1 za zdravilo Benlysta; 2 za placebo) je bil odstotek bolnikov z z ledvicami povezanim dogodkom 15,2 % za zdravilo Benlysta v primerjavi s 27,4 % za placebo (HR = 0,51; 95 % IZ: 0,34; 0,78).

<sup>3</sup>Neuspešno zdravljenje: bolniki, ki so vzeli po protokolu nedovoljena zdravila.

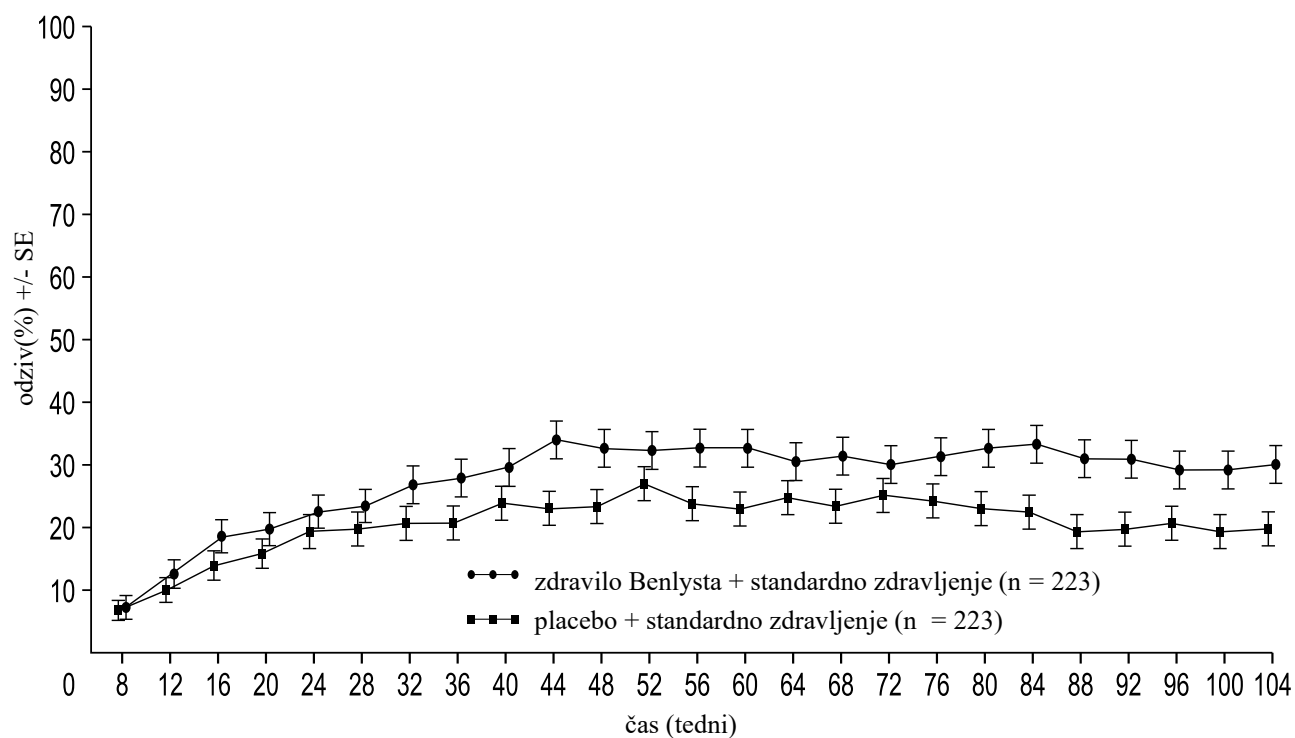
V primerjavi s placebom je številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel PERR v začetku 24. tedna, in ta razlika v zdravljenju se je ohranila vse do 104. tedna. V začetku 12. tedna je v primerjavi s placebom številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel CRR in številčna razlika se je ohranila do 104. tedna (Slika 2).

## Slika 2. Stopnja odziva pri odraslih z lupusnim nefritisom ob obisku

### Primarna učinkovitost ledvičnega odziva (PERR)

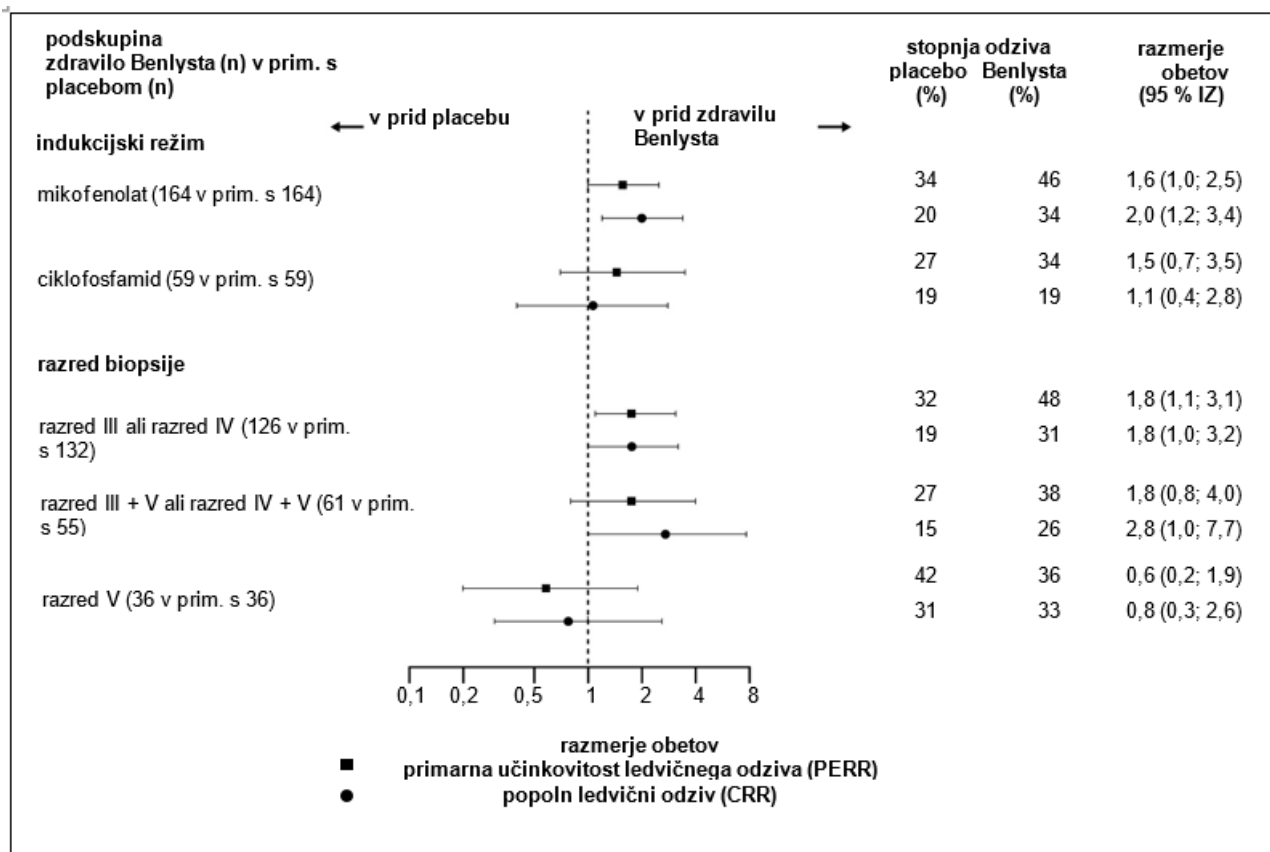


### Popolni ledvični odziv (CRR)



V opisnih analizah podskupin so bili ključni opazovani dogodki učinkovitosti (PERR in CRR) pregledani po indukcijskem režimu (mikofenolat ali ciklofosfamid) in razredu biopsije (razred III ali IV, razred III + V ali razred IV + V ali razred V) (Slika 3).

**Slika 3. Razmerje obov PERR in CRR 104. teden med podskupinami**



## Starost in rasa

### Starost

Pri bolnikih s SLE, starih 65 let in več, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko ali subkutano, ni bilo opaznih razlik v učinkovitosti ali varnosti v primerjavi s splošno populacijo v s placebom kontroliranih študijah. Kljub temu število bolnikov, starih 65 let in več (62 bolnikov za učinkovitost in 219 bolnikov za varnost), ni bilo zadostno, da bi lahko določili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

### Temnopolti bolniki

V s placebom kontrolirane študije s subkutano uporabo zdravila Benlysta je bilo vključenih premalo bolnikov črncev, da bi bilo mogoče smiselno sklepati o vplivu rase na klinične izide.

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta, uporabljenega intravensko, so preučevali pri bolnikih črnih. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Benlysta 120 mg in 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

## Pediatrična populacija

### SLE

#### Subkutano injiciranje

Zdravilo Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri pediatričnih bolnikih ni bilo ocenjeno (glejte poglavje 4.2). Za zdravilo Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem peresniku, sta varnost in učinkovitost zdravila Benlysta, danega subkutano pediatričnim bolnikom, starim 5 do < 18 let z aktivnim SLE, podprti s populacijskim farmakokinetičnim modelom in

simulacijskimi integracijskimi podatki iz odprte farmakokinetične študije pri 25 pediatričnih bolnikih z aktivnim SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano (200908) in študije pri pediatričnih bolnikih z aktivnim SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko (PLUTO), kar je opisano spodaj (glejte poglavje 5.2).

#### *Intravensko infundiranje*

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 52-tedenski študiji (PLUTO) pri 93 pediatričnih bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR. Bolniki so imeli aktivno bolezen SLE, opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  in pozitivna avtoprotitelesa ob presejanju, kot je opisano za preskušanja pri odraslih. Bolniki so bili na stabilni shemi zdravljenja SLE (standardna oskrba); merila za vključitev so bila podobna kot v študijah pri odraslih. Bolniki s hudim aktivnim lupusnim nefritisom, hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja (CŽS), primarno imunsko pomanjkljivostjo, pomanjkanjem IgA ali akutnimi ali kroničnimi okužbami, ki zahtevajo nadzor, so bili izključeni iz študije. Študija je bila izvedena v ZDA, Južni Ameriki, Evropi in Aziji. Mediana starost bolnikov je bila 15 let (razpon: od 6 do 17 let). V skupini bolnikov, starih od 5 do 11 let ( $n = 13$ ), je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 13, v skupini bolnikov, starih od 12 do 17 let ( $n = 79$ ) pa je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 20. Večina vključenih (94,6 %) bolnikov je bila žensk. Študija ni imela moči za kakršne koli statistične primerjave in vsi podatki so opisni.

Primarni cilj študije učinkovitosti je bil indeks odziva SLE (SRI-SLE Responder Index) po 52 tednih, kot je opisano za preskušanja intravenske uporabe pri odraslih. Delež pediatričnih bolnikov, ki so dosegli odziv SRI, je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot med tistimi, ki so prejeli placebo. Odziv po posameznih elementih cilja študije se je skladal z odzivom po SRI (Preglednica 4).

**Preglednica 4. Delež odziva pri pediatričnih bolnikih po 52 tednih**

| <b>Odziv<sup>1</sup></b>                                   | <b>Placebo<br/>(n = 40)</b> | <b>Zdravilo Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 53)</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| Indeks odziva SLE (%)                                      | 43,6<br>(17/39)             | 52,8<br>(28/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,49 (0,64; 3,46)                                  |
| <b>Elementi indeksa odziva SLE</b>                         |                             |                                                    |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%) | 43,6<br>(17/39)             | 54,7<br>(29/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,62 (0,69; 3,78)                                  |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja indeksa BILAG (%)       | 61,5<br>(24/39)             | 73,6<br>(39/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,96 (0,77; 4,97)                                  |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po PGA (%)              | 66,7<br>(26/39)             | 75,5<br>(40/53)                                    |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                             | 1,70 (0,66; 4,39)                                  |

<sup>1</sup> Analize so izključile vse bolnike, ki jim manjka osnovna ocena za katero koli komponento (1 za placebo).

Med bolniki, ki se jim je pojavil hud zagon bolezni, je bila mediana dneva v študiji, ko je pojavilo prvo hudo poslabšanje 150. dan v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in 113. dan v skupini s placebom. Huda poslabšanja so opazili pri 17,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta v primerjavi s 35,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, tekom 52 tednov opazovanja (opažena razlika med zdravljenjema = 18,0 %; razmerje ogroženosti = 0,36, 95 % IZ: 0,15; 0,86). To se sklada z izsledki kliničnih preskušanj intravenske uporabe pri odraslih.

Upošteva se merila za ovrednotenje odziva juvenilnega SLE po PRINTO/ACR (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*) je bil delež doseženega izboljšanja pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, večji kot s placebom (Preglednica 5).

**Preglednica 5. Delež odziva po PRINTO/ACR po 52 tednih**

|                                                   | Delež bolnikov z vsaj 50 % izboljšanjem katerih koli 2 od 5 komponent <sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 % |                                         | Delež bolnikov z vsaj 30 % izboljšanjem 3 od 5 komponent <sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 % |                                         |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                   | Placebo<br>n = 40                                                                                                                                 | Zdravilo Benlysta<br>10 mg/kg<br>n = 53 | Placebo<br>n = 40                                                                                                                    | Zdravilo Benlysta<br>10 mg/kg<br>n = 53 |
| Odziv, n (%)                                      | 14/40<br>(35,0)                                                                                                                                   | 32/53<br>(60,4)                         | 11/40<br>(27,5)                                                                                                                      | 28/53<br>(52,8)                         |
| Opažena razlika v primerjavi s placebom           |                                                                                                                                                   | 25,38                                   |                                                                                                                                      | 25,33                                   |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom |                                                                                                                                                   | 2,74<br>(1,15; 6,54)                    |                                                                                                                                      | 2,92<br>(1,19; 7,17)                    |

<sup>1</sup> Pet komponent PRINTO/ACR so bile odstotne spremembe naslednjih vrednosti po 52 tednih: starševska celotna ocena (*Parent's Global Assessment*), PGA, SELENA SLEDAI rezultat, 24-urna proteinurija ter ocena domene telesnega delovanja vprašalnika PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj navedeni subkutani farmakokinetični parametri temeljijo na populacijski oceni parametrov pri 661 preiskovancih (554 bolnikov s SLE in 107 zdravih preiskovancih), ki so zdravilo Benlysta prejeli subkutano.

### Absorpcija

Zdravilo Benlysta v napolnjeni injekcijski brizgi se uporablja za subkutano injiciranje.

Po subkutani uporabi je bila biološka uporabnost belimumaba približno 74 %. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po približno 11 tednih subkutane uporabe. Največja koncentracija belimumaba v serumu ( $C_{max}$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 108 µg/ml.

### Porazdelitev

Belimumab se je porazdelil v tkiva z volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ) približno 5 litrov.

## Biotransformacija

Belimumab je beljakovina in pričakovana pot njegove presnove je razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisline s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi. Klasičnih študij presnove niso izvedli.

## Izločanje

Terminalni razpolovni čas belimumaba po subkutani uporabi je bil 18,3 dneva. Sistemski očistek je bil 204 ml/dan.

## Študija lopusnega nefritisa

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena na 224 odraslih bolnikih z lopusnim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko (0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni do 104 tedne). Pri bolnikih z lopusnim nefritisom je bil zaradi aktivnosti ledvične bolezni očistek belimumaba na začetku višji, kot je bil opažen v študijah SLE; kljub temu sta bila po 24 tednih zdravljenja in skozi preostanek študije očistek belimumaba in izpostavljenost podobna, kot so ju opazili pri odraslih bolnikih s SLE, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase belimumaba intravensko.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije se za povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja subkutano uporabljenih 200 mg belimumaba enkrat na teden pri odraslih z lopusnim nefritisom pričakuje, da bodo podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih z lopusnim nefritisom, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase belimumaba intravensko vsake 4 tedne.

## Posebne skupine bolnikov

*Pediatrična populacija:* Zdravilo Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri pediatričnih bolnikih ni bilo ocenjeno (glejte poglavje 4.2). Za zdravilo Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem peresniku, farmakokinetični parametri belimumaba, danega subkutano, temeljijo na populacijski farmakokinetični analizi 25 bolnikov iz farmakokinetične študije faze II pri pediatričnih bolnikih s SLE, ki so prejeli belimumab subkutano in študije faze II pri pediatričnih bolnikih s SLE, ki so prejeli belimumab intravensko. Po subkutanem dajanju 200 mg belimumaba pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let, [tedensko (bolniki s telesno maso  $\geq 50$  kg), vsakih 10 dni (bolniki s telesno maso 30 do  $< 50$  kg) ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso 15 do  $< 30$  kg)], je ocenjena povprečna koncentracija belimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja podobna tisti pri odraslih bolnikih s SLE po subkutanem dajanju 200 mg belimumaba tedensko, ter podobna tisti pri pediatričnih bolnikih s SLE po intravenskem dajanju belimumaba 10 mg/kg telesne mase na 0., 14. in 28. dan in nato v 4-tedenskem intervalu. Simulirane geometrične sredine  $C_{max}$ ,  $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja (izračunane preko odmernega intervala) so ocenjene na 124  $\mu\text{g/mL}$ , 119  $\mu\text{g/mL}$ , 111  $\mu\text{g/mL}$  in 834 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike, s telesno maso  $\geq 50$  kg, ki so prejeli belimumab enkrat tedensko, 114  $\mu\text{g/mL}$ , 105  $\mu\text{g/mL}$ , 91  $\mu\text{g/mL}$  in 1051 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike s telesno maso od 30 do  $< 50$  kg, ki so prejeli belimumab vsakih 10 dni, in 119  $\mu\text{g/mL}$ , 103  $\mu\text{g/mL}$ , 79  $\mu\text{g/mL}$  in 1438 dan $\cdot\mu\text{g/mL}$  za pediatrične bolnike s telesno maso od 15 do  $< 30$  kg, ki so prejeli belimumab vsaka 2 tedna.

*Starejši:* Zdravilo Benlysta je raziskano le pri majhnem številu starejših bolnikov. V populacijski farmakokinetični analizi med subkutano uporabo starost ni vplivala na izpostavljenost belimumabu. Toda glede na majhno število preiskovancev, starih  $\geq 65$  let, vpliva starosti ni mogoče dokončno izključiti.

*Okvara ledvic:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Med kliničnim razvojem so zdravilo Benlysta raziskali pri majhnem številu bolnikov s SLE z blago (očistek kreatinina [CrCl] od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min), zmerno (CrCl od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ali hudo (CrCl od  $\geq 15$  do  $< 30$  ml/min) okvaro ledvic: 121 bolnikov z blago okvaro ledvic in 30 bolnikov z

zmerno okvaro ledvic je prejelo zdravilo Benlysta subkutano; 770 bolnikov z blago okvaro ledvic, 261 z zmerno okvaro ledvic in 14 s hudo okvaro ledvic pa je prejelo zdravilo Benlysta intravensko.

Zaradi okvare ledvic niso opazili klinično pomembnega zmanjšanja sistemskega očistka. Zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara jeter:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare jeter na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Molekule IgG1, kakršna je belimumab, se razgradijo s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo, in ni verjetno, da bi spremembe delovanja jeter vplivale na odstranjevanje belimumaba.

#### Telesna masa/ indeks telesne mase (ITM):

Vpliv telesne mase in ITM na izpostavljenost belimumabu po subkutani uporabi pri odraslih bolnikih ni bil klinično pomemben. Masa ni pomembno vplivala na učinkovitost in varnost. Zato odmerka pri odraslih bolnikih ni treba prilagoditi.

Učinki telesne mase na izpostavljenost belimumabu po subkutanim dajanju pri pediatričnih bolnikih so bili določeni z uporabo modela populacijske farmakokinetične analize. Pediatrični bolniki z manjšo telesno maso so imeli manjši očistek in volumen porazdelitve belimumaba, kar se je pokazalo v povečani izpostavljenosti. Za zagotovitev, da izpostavljenost belimumabu ostane znotraj sprejemljivih meja in je stalna preko razpona pediatrične telesne mase, se bolnikom z manjšo telesno maso belimumab odmerja manj pogosto (glejte poglavje 4.2).

#### Prehod z intravenske na subkutano uporabo

##### *SLE*

Bolniki s SLE, ki so prešli z 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne na 200 mg subkutano vsak teden z 1- do 4-tedenskim intervalom za prehod, so imeli koncentracijo belimumaba v serumu pred prvim subkutanim odmerkom blizu svoje navsezadnje dosežene koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja med subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi simulacij s populacijskimi farmakokinetičnimi parametri je bila povprečna koncentracija belimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo 200 mg subkutano vsak teden (pri odraslih bolnikih in pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso  $\geq 50$  kg), vsakih 10 dni (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 30 do  $< 50$  kg) ali vsaka 2 tedna (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 15 do  $< 30$  kg) podobna kot med uporabo 10 mg/kg telesne mase intravensko na 4 tedne.

##### *Lupusni nefritis*

1-2 tedna po prejetih prvih 2 intravenskih odmerkih se za bolnike z lupusnim nefritisom, ki prehajajo z 10 mg/kg telesne mase intravensko na 200 mg subkutano enkrat na teden, na podlagi populacijskih farmakokinetičnih simulacij pričakuje, da bodo imeli povprečne koncentracije belimumaba v serumu podobne kot bolniki, ki so dobili 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne, (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Intravenska in subkutana uporaba je pri opicah povzročila pričakovano zmanjšanje števila celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu, brez s tem povezanih toksikoloških izsledkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvedli pri nosečih opicah cynomolgus, ki so prejemale belimumab v odmerku 150 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji (približno 9-kratnik predvidene največje klinične izpostavljenosti pri človeku) na 2 tedna do 21 tednov. Zdravljenje z belimumabom ni bilo povezano s posrednimi ali neposrednimi škodljivimi vplivi, kar zadeva toksičnost za samice matere, razvojno toksičnost ali teratogenost.

Z zdravljenjem povezani izsledki so bili omejeni na pričakovana reverzibilno zmanjšanje števila celic B pri samicah-materah in mladičih ter reverzibilno znižanje IgM pri opičjih mladičih. Število celic B se je po prenehanju zdravljenja z belimumabom popravilo v obdobju do približno 1 leta postpartalno pri odraslih opicah in do 3 mesecev življenja pri opičjih mladičih. Koncentracija IgM pri dojenčkih, *in utero* izpostavljenih belimumabu, se je popravila do 6. meseca starosti.

Vplive na plodnost opičjih samcev in samic so ocenili v 6-mesečnih toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov belimumaba v odmerkih do in vključno s 50 mg/kg telesne mase. Na reproduktivnih organih spolno zrelih samcev in samic niso ugotovili z zdravljenjem povezanih sprememb. Neformalna ocena menstruacijskih ciklov pri samicah ni pokazala z belimumabom povezanih sprememb.

Ker je belimumab monoklonsko protitelo, študij genotoksičnosti niso izvedli. Študij kancerogenosti in študij plodnosti (samcev ali samic) niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

argininijev klorid  
histidin  
histidinijev monoklorid  
polisorbat 80 (E 433)  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ni znano.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga zdravila Benlysta se lahko shranjuje pri temperaturi do 25 °C za obdobje do 12 ur. Brizga mora biti zaščitena pred svetlobo in se jo mora zavreči, če se je ne uporabi znotraj obdobja 12 ur.

### **6.7 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 ml raztopine v brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo (iz nerjavečega jekla) in pokrovčkom igle.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.8 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Izčrpna navodila za subkutano injiciranje zdravila Benlysta v napolnjeni injekcijski brizgi so navedena na koncu navodila za uporabo (glejte navodila Korak za korakom).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/700/006 1 napolnjena injekcijska brizga  
EU/1/11/700/007 4 napolnjene injekcijske brizge

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. julij 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 120 mg belimumaba. Po rekonstituciji vsebuje raztopina 80 mg belimumaba na mililiter.

### Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 400 mg belimumaba. Po rekonstituciji vsebuje raztopina 80 mg belimumaba na mililiter.

Belimumab je humano monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , pridobljeno v celični liniji sesalcev (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNK.

### Pomožna snov z znanim učinkom

### Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala vsebuje 0,6 mg polisorbata 80.

### Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala vsebuje 2,0 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Bel ali skoraj bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Benlysta je indicirano kot dodatno zdravilo pri bolnikih, starih 5 let in več, z aktivnim, na avtoprotitelesa pozitivnim sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - systemic lupus erythematosus), ki imajo kljub standardnemu zdravljenju visoko stopnjo bolezenske aktivnosti (npr. pozitivno anti-dvDNK in nizek komplement) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Benlysta je v kombinaciji z osnovnim imunosupresivnim zdravljenjem indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Benlysta mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju SLE. Infuzije zdravila Benlysta mora dati usposobljen zdravstveni delavec, več infundiranja zdravil.

Dajanje zdravila Benlysta lahko povzroči hude ali smrtno nevarne preobčutljivostne in infuzijske reakcije. Opisan je bil pojav simptomov akutne preobčutljivosti nekaj ur po infundiranju. Opažali so tudi ponovitev klinično pomembnih reakcij po ustreznem začetnem zdravljenju simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zato je treba zdravilo Benlysta dajati v okolju, kjer je nemudoma na voljo vse potrebno za obvladanje takšnih reakcij. Upošteva se možnost reakcij s poznim začetkom je priporočljivo, da bolniki ostanejo pod kliničnim nadzorom daljši čas (vsaj nekaj ur), vsaj po prvih 2 infundiranjih.

Bolnike, zdravljene z zdravilom Benlysta, je treba sezniniti z možnim tveganjem hude ali smrtno nevarne preobčutljivosti in možnosti za njen zapoznel pojav ali ponovitev simptomov. Vsakemu bolniku je treba vsakokrat, ko prejme zdravilo Benlysta, dati navodilo za uporabo tega zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

Pred infundiranjem zdravila Benlysta se lahko uporabi premedikacija, vključno z antihistaminikom, z antipiretikom ali brez njega (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s SLE ali aktivnim lupusnim nefritisom je priporočena shema odmerjanja zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase na dan 0, 14 in 28, potem pa v 4-tedenskih presledkih. Bolnikovo stanje je treba stalno ocenjevati.

Če se urejenost bolezni pri bolnikih s SLE po 6 mesecih zdravljenja ne izboljša, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Benlysta.

Pri bolnikih z aktivnim lupusnim nefritisom se zdravilo Benlysta uporablja v kombinaciji s kortikosteroidi in mikofenolatom ali ciklofosfamidom za indukcijo ter mikofenolatom ali azatioprinom za vzdrževanje.

### Prehod z intravenske na subkutano uporabo

*SLE* Če bolnik s SLE prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je treba prvo subkutano injekcijo dati od 1 do 4 tedne po zadnjem intravenskem odmerku (glejte poglavje 5.2).

*Lupusni nefritis* Če bolnik z lupusnim nefritisom prehaja z intravenske na subkutano uporabo zdravila Benlysta, je priporočljivo dati prvi odmerek 200 mg subkutane injekcije od 1 do 2 tedna po zadnjem intravenskem odmerku. Ta prehod se lahko izvede kadarkoli po tem, ko bolnik dobi prva 2 intravenska odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši

Podatki o bolnikih, starih 65 let in več, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Benlysta je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### Okvara ledvic

Belimumab so preučevali pri majhnem številu bolnikov s SLE in okvaro ledvic.

Na podlagi informacij, ki so na voljo, bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Vendar pa je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic priporočljiva previdnost, ker zanje ni podatkov (glejte poglavje 5.2).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli specifičnih študij z zdravilom Benlysta. Ni verjetno, da bi bolniki z okvaro jeter potrebovali prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija

*SLE* Priporočena shema odmerjanja zdravila Benlysta za otroke, stare 5 let in več, je 10 mg/kg telesne mase na dan 0, 14 in 28, potem pa v 4-tedenskih presledkih.

Varnost in učinkovitost intravenskega dajanja zdravila Benlysta pri otrocih, mlajših od 5 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

*Lupusni nefritis* Varnost in učinkovitost intravenskega dajanja zdravila Benlysta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Benlysta se daje intravensko v infuziji in ga je treba pred uporabo pripraviti in razredčiti. Za navodila glede rekonstitucije, redčenja in shranjevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Benlysta je treba infundirati v obdobju 1 ure.

Zdravila Benlysta se ne sme uporabiti kot intravenski bolus.

Če se bolniku pojavi infuzijska reakcija, se hitrost infundiranja lahko upočasni ali infundiranje prekine. Če se bolniku pojavi potencialno življenjsko nevaren neželeni učinek, je treba infundiranje nemudoma prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo Benlysta ni raziskano v naslednjih skupinah odraslih in pediatričnih bolnikov, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s:

- hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja (glejte poglavje 5.1),
- HIV,
- anamnezo ali trenutnim hepatitisom B ali C,
- hipogamaglobulinemijo ( $\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$ ) ali pomanjkanjem IgA ( $\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$ ),
- anamnezo presaditve pomembnega organa, presaditve hematopoetskih matičnih celic/kostnega mozga ali presaditve ledvice.

## Sočasna uporaba z zdravili, usmerjenimi na celice B

Razpoložljivi podatki ne podpirajo sočasne uporabe rituksimaba z zdravilom Benlysta pri bolnikih s SLE (glejte poglavje 5.1). Previdnost je potrebna, če je zdravilo Benlysta uporabljeno sočasno z drugimi zdravili, usmerjenimi na celice B.

## Infuzijske reakcije in preobčutljivost

Uporaba zdravila Benlysta lahko povzroči preobčutljivostne in infuzijske reakcije, ki so lahko hude in s smrtnim izidom. V primeru hude reakcije je treba dajanje zdravila Benlysta prekiniti in uporabiti ustrezna zdravila (glejte poglavje 4.2). Tveganje za preobčutljivostne reakcije je največje ob prvih dveh infundiranjih, vendar pa je to tveganje treba upoštevati pri vsakem infundiranju. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti.

Pred infundiranjem zdravila Benlysta se lahko uporabi premedikacija, vključno z antihistaminikom, z antipiretikom ali brez njega. Ni dovolj znanja, da bi lahko ugotovili, ali premedikacija zmanjša pogostnost ali izrazitost infuzijskih reakcij.

V kliničnih študijah so se resne infuzijske in preobčutljivostne reakcije pojavile pri približno 0,9 % odraslih bolnikov; obsegale so anafilaktično reakcijo, bradikardijo, hipotenzijo, angioedem in dispnejo. Infuzijske reakcije so se pogosteje pojavile med prvima dvema infundiranjema; med nadaljnjimi infundiranjmi se je njihova pogostnost zmanjševala (glejte poglavje 4.8). Opisan je bil pojav simptomov akutne preobčutljivosti nekaj ur po infundiranju. Opažali so tudi ponovitev klinično pomembnih reakcij po ustreznem začetnem zdravljenju simptomov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Zato je treba zdravilo Benlysta dajati v okolju, kjer je nemudoma na voljo vse potrebno za obvladanje takšnih reakcij. Upoštevanje možnosti reakcij s poznim začetkom je priporočljivo, da bolniki ostanejo pod kliničnim nadzorom daljši čas (vsaj nekaj ur), vsaj po prvih 2 infundiranjih. Bolnikom je treba povedati, da so preobčutljivostne reakcije možne na dan infundiranja ali nekaj dni po infundiranju, in jih seznaniti z možnimi znaki in simptomi in o možnosti ponovitve. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, če se jim pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Vsakemu bolniku je treba vsakokrat, ko prejme zdravilo Benlysta, dati navodilo za uporabo tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Opazili so tudi reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti, ki vključujejo simptome, kot so kožni izpuščaj, navzea, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol in edem obraza.

## Okužbe

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab poveča tveganje za razvoj okužb pri odraslih in otrocih z lupusom, vključno z oportunističnimi okužbami, pri čemer so mlajši otroci lahko izpostavljeni večjemu tveganju. V kontroliranih kliničnih študijah je bila pojavnost hudih okužb enaka v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in skupini, ki je prejela placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pogosteje pojavile pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta je treba razmisliti o cepljenju proti pnevmokokom. Zdravilo Benlysta se ne sme uvesti bolnikom z aktivnimi hudimi okužbami (vključno s hudimi kroničnimi okužbami). Pri odločitvi za uporabo zdravila Benlysta pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe je potrebna previdnost in natančna ocena, ali pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo tveganja. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, naj v primeru pojava simptomov okužbe kontaktirajo svojega zdravnika. Bolnike, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Benlysta pojavi okužba, je treba natančno nadzirati in temeljito je treba razmisliti o prekinitvi imunosupresivnega zdravljenja, tudi zdravljenja z zdravilom Benlysta, dokler okužba ne mine. Tveganje uporabe zdravila Benlysta pri bolnikih z aktivno ali latentno tuberkulozo ni znano.

## Depresija in samomorilnost

V kontroliranih kliničnih študijah intravenske in subkutane uporabe so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, pogosteje poročali o psihiatričnih motnjah (depresija, samomorilne misli in vedenje,

vključno s samomori) (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benlysta na podlagi bolnikove zdravstvene anamneze in trenutnega psihiatričnega stanja oceniti tveganje za depresijo in samomor ter nadaljevati s spremljanjem bolnikov med zdravljenjem. Zdravniki morajo svetovati bolnikom (in njihovim skrbnikom, kjer je to potrebno), naj se obrnejo na svojega zdravnika v primeru novega pojava ali poslabšanja psihiatričnih simptomov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

#### Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna. Bolnikom je treba svetovati glede znakov in simptomov SJS in TEN ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Benlysta takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila Benlysta razvil SJS ali TEN, se zdravljenja z zdravilom Benlysta pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Med zdravljenjem SLE z zdravilom Benlysta so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML). Zdravniki morajo biti posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo PML, a jih bolniki lahko ne opazijo (npr. kognitivni, nevrološki ali psihiatrični simptomi ali znaki). Bolnike je treba nadzorovati glede takšnih novonastalih simptomov ali znakov oziroma njihovega poslabšanja. Če se pojavijo takšni simptomi ali znaki, je treba bolnika napotiti k nevrologu in opraviti ustrezne ukrepe za diagnosticiranje PML, kot je klinično indicirano. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, prekiniti, dokler PML ni izključena. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Benlysta, ukiniti.

#### Imunizacija

V 30 dneh pred uporabo zdravila Benlysta in sočasno z njegovo uporabo se ne sme uporabljati živih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. O sekundarnem prenosu okužb z oseb, ki so dobile živa cepiva, na bolnike, ki so prejeli zdravilo Benlysta, ni podatkov.

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko belimumab ovira odziv na imunizacije. Toda v majhni študiji, ki je ocenjevala odziv na 23-valentno pnevmokokno cepivo, so bili na splošno imunski odzivi na različne serotipe pri bolnikih s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta, podobni kot pri tistih, ki so ob času cepljenja prejeli standardno imunosupresivno zdravljenje. Za sklepanje o odzivu na druga cepiva ni dovolj podatkov.

Maloštevilni podatki kažejo, da zdravilo Benlysta ne vpliva pomembno na sposobnost za vzdrževanje zaščitnega imunskega odziva na imunizacije, izvedene pred uporabo zdravila Benlysta. V eni podštudiji je majhna skupina bolnikov, ki so predhodno prejeli cepiva proti tetanusu, pnevmokokom ali gripi, po zdravljenju z zdravilom Benlysta ohranila zaščitne titre.

#### Malignomi in limfoproliferativne motnje

Imunomodulirajoča zdravila, vključno z zdravilom Benlysta, lahko povečajo tveganje za malignome. Previdnost se svetuje pri odločanju za zdravljenje z zdravilom Benlysta pri bolnikih z anamnezo malignoma in pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju bolnikov, ki se jim pojavi malignom. Bolniki, ki so imeli v zadnjih 5 letih maligno novotvorbo niso raziskani; izjema so bolniki z bazalnoceličnim ali ploščatoceličnim rakom kože ali rakom materničnega vratu, ki je bil v celoti izrezan ali ustrezno zdravljen.

#### Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje polisorbitat 80 (glejte poglavje 2), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

## Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa se zdravilo Benlysta prašek za koncentrat redči v raztopini za infundiranje, ki vsebuje natrij, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo nadzorovan vnos natrija (glejte poglavje 6.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij *in vivo* medsebojnega delovanja niso izvedli. Zvišana raven citokinov med kroničnim vnetjem zavre nastajanje nekaterih encimov CYP450. Ni znano, ali bi bil belimumab lahko citokinski modulator. Tveganja za posredno zmanjšanje aktivnosti CYP z belimumabom ni mogoče izključiti. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila substrate CYP z ozkim terapevtskim indeksom, kjer je odmerek individualno prilagojen (npr. za varfarin), po uvedbi ali prenehanju zdravljenja z belimumabom izvajati terapevtski nadzor.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Benlysta pri nosečnicah je malo. Poleg pričakovanega farmakološkega učinka (tj. zmanjšanja števila celic B) študije na opicah ne kažejo neposrednih ali posrednih toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Benlysta se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Benlysta izloča v človeškem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Vendar pa so belimumab odkrili v mleku opičjih samic, ki so prejemale 150 mg/kg telesne mase na 2 tedna.

Materina protitelesa (IgG) se izločajo v materinem mleku, zato se je priporočljivo odločiti za prenehanje dojenja ali za prekinitve zdravljenja z zdravilom Benlysta, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Podatkov o vplivu belimumaba na plodnost pri človeku ni. Vpliva na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso formalno ocenili (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Glede na farmakologijo belimumaba ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je priporočljivo upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov zdravila Benlysta.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila pri odraslih

Varnost belimumaba pri bolnikih s SLE so ocenili v treh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe pred pridobitvijo dovoljenja za promet in eni kasnejši regionalni, s placebom nadzorovani

študiji intravenske uporabe, eni s placebom kontrolirani študiji subkutane uporabe in dveh s placebom kontroliranih študijah intravenske uporabe v obdobju trženja. Varnost pri bolnikih z aktivnim lupusnim nefritisom so ocenili v 1 s placebom kontrolirani študiji intravenske uporabe.

Podatki, prikazani v spodnji preglednici, odražajo izpostavljenost 674 bolnikov s SLE v treh kliničnih študijah pred pridobitvijo dovoljenja za promet in 470 bolnikov v kasnejši s placebom nadzorovani študiji, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko (10 mg/kg telesne mase v obdobju 1 ure na 0., 14. in 28. dan ter nato vsakih 28 dni do 52 tednov) ter 556 bolnikov s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano (200 mg enkrat na teden do 52 tednov). Predstavljeni podatki o varnosti pri nekaterih bolnikih s SLE vključujejo podatke preko 52. tedna. Podatki odražajo dodatno izpostavljenost 224 bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom zdravilu Benlysta, uporabljenemu intravensko (10 mg/kg telesne mase do 104 tedne). Vključeni so tudi podatki iz poročil med obdobjem trženja.

Večina bolnikov je za SLE sočasno dobivala tudi eno ali več naslednjih zdravil: kortikosteroide, imunomodulacijska zdravila, antimalarike, nesteroidna protivnetna zdravila.

Neželeni učinki so bili opisani pri 84 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in 87 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Najpogostejše zabeleženi neželeni učinek ( $\geq 5$  % bolnikov s SLE, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo, in z deležem,  $\geq 1$  % večjim kot med prejemniki placeba) je bil nazofaringitis. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 7 % in med prejemniki placeba 8 %.

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki ( $> 5$  % bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta in standardno oskrbo) so bili okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil in herpes zoster. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje, je bil med prejemniki zdravila Benlysta 12,9 % in med prejemniki placeba 12,9 %.

*Hudi kožni neželeni učinki:* v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti:

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| zelo pogosti | $\geq 1/10$                                  |
| pogosti      | $\geq 1/100$ do $< 1/10$                     |
| občasni      | $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                   |
| redki        | $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$               |
| neznana      | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Navedena pogostnost je največja pogostnost, zabeležena z eno ali drugo farmacevtsko obliko.

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                       |
|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni <sup>1</sup>        | zelo pogosti | bakterijske okužbe, npr. bronhitis, okužba sečil                                      |
|                                                       | pogosti      | virusni gastroenteritis, faringitis, nazofaringitis, virusna okužba zgornjih dihal    |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | pogosti      | levkopenija                                                                           |
| Bolezni imunskega sistema                             | pogosti      | preobčutljivostne reakcije <sup>2</sup>                                               |
|                                                       | občasni      | anafilaktična reakcija                                                                |
|                                                       | redki        | reakcije pozne, neakutne preobčutljivosti                                             |
| Psihiatrične motnje                                   | pogosti      | depresija                                                                             |
|                                                       | občasni      | samomorilno vedenje, samomorilne misli                                                |
| Bolezni živčevja                                      | pogosti      | migrena                                                                               |
| Bolezni prebavil                                      | pogosti      | driska, navzea                                                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | pogosti      | reakcije na mestu injiciranja <sup>3</sup> , urtikarija, izpuščaj                     |
|                                                       | občasni      | angioedem                                                                             |
|                                                       | neznana      | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza                             |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | pogosti      | bolečina v okončini                                                                   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | pogosti      | z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije <sup>2</sup> , pireksija |

<sup>1</sup> Za več informacij glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4 »Okužbe«.

<sup>2</sup> "Preobčutljivostne reakcije" zajemajo skupino izrazov, vključno z anafilaksijo; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim s hipotenzijo, angioedemom, urtikarijo ali drugimi oblikami izpuščaja, srbenjem in dispnejo. "Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije\*" zajemajo skupino izrazov; takšne reakcije se lahko kažejo s celo vrsto simptomov, med drugim z bradikardijo, mialgijo, glavobolom, izpuščajem, urtikarijo, pireksijo, hipotenzijo, hipertenzijo, omotico in artralgijsko. Zaradi prekrivanja znakov in simptomov preobčutljivostnih reakcij in z infundiranjem ali z injiciranjem povezanih sistemskih reakcij v vseh primerih ni mogoče razločiti.

<sup>3</sup> Velja le za subkutano obliko.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni podatki so kumulativni podatki iz treh kliničnih študij pred pridobitvijo dovoljenja za promet z intravensko uporabo (samo intravenski odmerek 10 mg/kg telesne mase) in klinične študije s subkutano uporabo. Poglavji »Okužbe« in »Psihiatrične motnje« vključujeta tudi podatke študije iz obdobja trženja.

*Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost:* Z infundiranjem ali injiciranjem povezane sistemske reakcije in preobčutljivost so na splošno opažali na dan uporabe, toda akutne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni po uporabi. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo alergij na več zdravil ali izrazite preobčutljivosti.

Pojavnost infuzijskih in preobčutljivostnih reakcij po intravenski uporabi, ki so se pojavile v okviru 3 dni po infundiranju, je bila 12 % v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, in 10 % v skupini, ki je prejela placebo; v prvi skupini je bilo treba zdravljenje za stalno prenehati pri 1,2 % in v drugi pri 0,3 % bolnikov.

*Okužbe:* Celotna pojavnost okužb v študijah intravenske in subkutane uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom je bila 63 % tako v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, kot v skupini, ki je prejela placebo. Okužbe, ki so se pojavile pri vsaj 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in vsaj 1 % pogostejše kot med bolniki, ki so prejeli placebo, so bile virusne okužbe zgornjih dihal, bronhitis in bakterijske okužbe sečil. Resne okužbe so se pojavile pri 5 % tako med bolniki, ki so prejeli zdravilo Benlysta kot med bolniki, ki so prejeli placebo; resnih oportunističnih okužb je bilo med prvimi 0,4 % in med drugimi 0 %. Okužbe, ki so povzročile prekinitev zdravljenja, so se pojavile pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Nekatere okužbe so bile hude ali s smrtnim izidom.

Za informacije o okužbah, ki so jih opažali pri pediatrični populaciji s SLE glejte razdelek spodaj *Pediatrična populacija*.

V študiji lupusnega nefritisa so bolniki prejeli osnovno standardno terapijo (glejte poglavje 5.1) in celokupna pojavnost okužb je bila 82 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, v primerjavi s 76 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Resne okužbe so se pojavile pri 13,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 17,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Okužbe s smrtnim izidom so se pojavile pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,9 % (2/224) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V randomizirani, dvojno slepi, 52-tedenski študiji varnosti v obdobju trženja pri SLE (BEL115467), v kateri so ocenjevali umrljivost in specifične neželene dogodke pri odraslih, so se hude okužbe pojavile pri 3,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) v primerjavi s 4,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Kljub temu so se okužbe s smrtnim izidom (npr. pljučnica in sepsa) pojavile pri 0,45 % (9/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,15 % (3/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila 0,50 % (10/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi z 0,40 % (8/2001) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Največ okužb s smrtnim izidom je bilo opaženih v prvih 20 tednih zdravljenja z zdravilom Benlysta.

*Psihiatrične motnje:* V študijah intravenske uporabe pri SLE pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,2 % (8/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in pri 0,4 % (3/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. O hudi depresiji so poročali pri 0,6 % (4/674) bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta in 0,3 % (2/675) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta, sta se zgodila dva samomora (vključno z enim bolnikom, ki je prejel zdravilo Benlysta 1 mg/kg telesne mase).

V študiji v obdobju trženja pri SLE so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 1,0 % (20/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri 0,3 % (6/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri 0,3 % (7/2002) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri < 0,1 % (1/2001) bolnikov, ki so prejeli placebo, so poročali o hudi depresiji. Skupna incidenca resnih samomorilnih misli ali vedenja ali samopoškodovanja brez samomorilnega namena je bila 0,7 % (15/2002) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta in 0,2 % (5/2001) v skupini, ki je prejela placebo. V nobeni skupini niso poročali o samomoru.

Bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj v zgornjih študijah intravenske uporabe pri SLE niso bili izključeni.

V klinični študiji subkutane uporabe pri SLE, kjer so bili bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj izključeni, so o resnih psihiatričnih dogodkih poročali pri 0,2 % (1/556) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta in pri nobenem izmed bolnikov, ki so prejeli placebo. V nobeni skupini niso poročali o resnih dogodkih, povezanih z depresijo ali samomorih.

*Levkopenija:* Pojavnost levkopenije kot neželenega učinka pri bolnikih s SLE je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, 3 % in v skupini, ki je prejela placebo, 2 %.

*Bolezni prebavil:* Debeli bolniki [indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m<sup>2</sup>] s SLE, zdravljeni z zdravilom Benlysta intravenske uporabe, so navajali večje deleže navzee, bruhanja in driske glede na placebo in v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (ITM ≥ 18,5 do ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Nobeden od teh neželenih učinkov na prebavila pri debelih bolnikih ni bil resen.

### Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih temelji na eni subkutani študiji in eni intravenski študiji.

V 52-tedenski odprti študiji, v kateri je 25 pediatričnih bolnikov (10 do 17 let starosti) s SLE prejelo subkutano zdravilo Benlysta s primerljivo izpostavljenostjo kot odrasli (200 mg na določen odmerni interval, ki je temeljil na telesni masi, na osnovno sočasno zdravljenje), je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta subkutano, skladen z znanim varnostnim profilom za belimumab.

V 52-tedenski, s placebo kontrolirani študiji, v kateri je 53 bolnikov (starih od 6 do 17 let) s SLE prejelo zdravilo Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko na dan 0, 14, 28, potem pa vsakih 28 dni, na osnovno sočasno zdravljenje), niso opazili novih varnostnih signalov pri pediatrični populaciji, stari 12 let in več (n = 43). Podatki o varnosti pri otrocih, mlajših od 12 let (n = 10), so omejeni.

### *Okužbe*

Skupina bolnikov, starih od 5 do 11 let: o okužbah so poročali pri 8/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in pri 3/3 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 1/10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in 2/3 bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Skupina bolnikov, starih od 12 do 17 let: o okužbah so poročali pri 22/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in 25/37 bolnikov, ki so prejeli placebo, o resnih okužbah pa so poročali pri 3/43 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko in 3/37 bolnikov, ki so prejeli placebo. V odprti podaljšani fazi se je ena okužba pri bolniku, ki je prejel zdravilo Benlysta intravensko, končala s smrtjo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Benlysta so omejene. Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s primeri prevelikega odmerjanja, so bili v skladu s pričakovanimi za belimumab.

Dva odmerka do 20 mg/kg telesne mase, uporabljena pri ljudeh v intravenski infuziji v presledku 21 dni, nista bila povezana z večjo incidenco neželenih učinkov kot odmerki 1, 4 ali 10 mg/kg telesne mase.

V primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno opazovati in jim zagotoviti podporno oskrbo, kot je ustrezno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa.  
Oznaka ATC: L04AG04

#### Mehanizem delovanja

Belimumab je človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\lambda$ , specifično za topno humano B-limfocite stimulirajočo beljakovino (BLyS, ki jo označujejo tudi BAFF in TNFSF13B). Belimumab prepreči vezavo topnega BLyS, ki je dejavnik preživetja celic B, na njegove receptorje na celicah B. Belimumab se na celice B ne veže neposredno, toda z vezavo na BLyS zavre preživetje celic B, vključno z avtoreaktivnimi celicami B, in zmanjša diferenciacijo celic B v plazmatke, ki izdelujejo imunoglobuline.

Bolniki s SLE in drugimi avtoimunskimi boleznimi imajo večjo koncentracijo BLyS. Koncentracija BLyS v plazmi in aktivnost SLE sta povezani. Relativni prispevek koncentracije BLyS k patofiziologiji SLE ni povsem razjasnjen.

#### Farmakodinamski učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Benlysta intravenske uporabe so ugotovili spremembe bioloških označevalcev. Pri odraslih bolnikih s SLE s hipergamaglobulinemijo so normalizacijo koncentracije IgG do 52. tedna ugotovili pri 49 % prejemnikov zdravila Benlysta in pri 20 % prejemnikov placeba.

Med bolniki s SLE s protitelesi anti-dvDNK je do 52. tedna postalo negativnih 16 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta, in 7 % tistih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih s SLE z nizko koncentracijo komplementa so do 52. tedna ugotovili normalizacijo C3 oz. C4 pri 38% oz. 44 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, in pri 17 % oz. 18 % tistih, ki so prejeli placebo.

Od antifosfolipidnih protiteles so merili samo antikardiolipinska protitelesa. Pri antikardiolipinskih protitelesih IgA so po 52 tednih ugotovili 37 % zmanjšanje ( $p = 0,0003$ ), za antikardiolipinska protitelesa IgG so po 52 tednih ugotovili 26 % zmanjšanje ( $p = 0,0324$ ) in za antikardiolipinska protitelesa IgM so ugotovili 25 % zmanjšanje ( $p =$  neznačilno, 0,46).

V dolgoročni nekontrolirani podaljšani študiji so pri bolnikih s SLE med potekajočim zdravljenjem z belimumabom intravensko spremljali spremembe števila celic B (vključno z naivnimi, spominskimi in aktiviranimi celicami B ter plazemskimi celicami) in koncentracij IgG. Po sedmih letih in pol (vključno z 72 tedni v matični študiji) so opazili bistveno in dolgotrajno zmanjšanje števila različnih podskupin celic B, ki je povzročilo 87 % mediano zmanjšanje števila naivnih celic B, 67 % spominskih celic B, 99 % aktiviranih celic B in 92 % mediano zmanjšanje števila plazmatk po več kot 7 letih zdravljenja. Po približno sedmih letih so opazili 28 % mediano znižanje koncentracije IgG; 1,6 % osebam se je koncentracija IgG znižala pod 400 mg/dl. Tekom študije je incidenca poročenih neželenih učinkov ostala enaka ali se je zmanjšala.

Pri bolnikih z aktivnim lususnim nefritisom se je po zdravljenju z zdravilom Benlysta (10 mg/kg telesne mase intravensko) ali placebom pojavilo zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo povezano z

zmanjšano proteinurijo. V primerjavi s placebom so v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta, opazili manjše zvečanje koncentracije IgG v serumu, kar je bilo pričakovano glede na znani mehanizem delovanja belimumaba. Po 104 tednih je bil mediani odstotek zvečanja IgG od izhodišča 17 % za zdravilo Benlysta in 37 % za placebo. Znižanje avtoprotiteles, zvišanje komplemента in znižanje števila vseh krožečih B celic in podskupin B celic, ki so jih opazili, so bili v skladu s študijami SLE.

V intravenski študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE (starih od 6 do 17 let) je bil farmakodinamični odziv skladen s podatki pri odraslih.

### Imunogenost

Občutljivost preizkusa za nevtralizacijska protitelesa in nespecifična protitelesa proti zdravilu (ADA – *anti-drug antibody*) je omejena s prisotnostjo aktivnega zdravila v zbranih vzorcih. Dejansko pojavljanje nevtralizacijskih protiteles in nespecifičnih protiteles proti zdravilu v raziskovani populaciji zato ni znano. V dveh študijah III. faze pri odraslih s SLE so imeli pozitiven izvid stalne prisotnosti protiteles proti belimumabu 4 od 563 (0,7 %) bolnikov v skupini, ki je prejela 10 mg/kg telesne mase, in 27 od 559 (4,8 %) bolnikov v skupini, ki je prejela 1 mg/kg telesne mase. Med stalno pozitivnimi preiskovanci s SLE v študijah III. faze so se infuzijske reakcije na dan uporabe pojavile pri 1/10 (10 %) prejemnikov placeba, 2/27 (7 %) prejemnikov odmerka 1 mg/kg telesne mase in 1/4 (25 %) prejemnikov odmerka 10 mg/kg telesne mase; nobena od teh infuzijskih reakcij ni bila resna in vse so bile blage do zmerne. Malo bolnikov z ADA je navedlo resne/hude neželene učinke. Deleži infuzijskih reakcij med stalno pozitivnimi preiskovanci so bili primerljivi z deleži za ADA negativne bolnike, in sicer 75/552 (14 %) med prejemniki placeba, 78/523 (15 %) med prejemniki odmerka 1 mg/kg telesne mase in 83/559 (15 %) med prejemniki odmerka 10 mg/kg telesne mase.

V študiji lupusnega nefritisa, kjer je 224 odraslih bolnikov prejelo zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko, niso odkrili protiteles proti belimumabu.

V intravenski študiji pri pediatričnih bolnikih s SLE, starih od 6 do 17 let ( $n = 53$ ), ni noben bolnik razvil protiteles proti belimumabu.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### SLE

##### *Intravenska infuzija pri odraslih*

Učinkovitost zdravila Benlysta intravenske uporabe so ocenili v 2 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 1.684 bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih *American College of Rheumatology* (ACR). Bolniki so imeli aktiven SLE; to je bilo opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*, SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)  $\geq 6$  in pozitiven izvid testa protijedrnih protiteles (ANA) (titer ANA  $\geq 1:80$  in/ali pozitiven anti-dvDNK [ $\geq 30$  enot/ml]) ob presejanju. Bolniki so prejeli stabilno shemo zdravljenja SLE s (samimi ali v kombinaciji): kortikosteroidi, antimalariki, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali drugimi imunosupresivi. Študiji sta bili po načrtu podobni, le da je bila študija BLISS-76 76-tedenska študija in študija BLISS-52 52-tedenska. V obeh študijah so primarni opazovani dogodek učinkovitosti ocenili po 52 tednih.

Bolniki s hudim aktivnim lupusnim nefritisom in bolniki s hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja so bili izključeni.

Študija BLISS-76 je bila izvedena predvsem v severni Ameriki in zahodni Evropi. Med osnovnimi zdravili so bili kortikosteroidi (76 %,  $> 7,5$  mg/dan 46 %), imunosupresivi (56 %) in antimalariki (63 %).

Študija BLISS-52 je bila izvedena v južni Ameriki, vzhodni Evropi, Aziji in Avstraliji. Med osnovnimi zdravili so bili kortikosteroidi (96 %, > 7,5 mg/dan 69 %), imunosupresivi (42 %) in antimalariki (67 %).

Izhodiščno je imelo 52 % bolnikov zelo aktivno bolezen (rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 59 % bolnikov je imelo prizadetost mukokutanega, 6 % kostnomišičnega, 16 % hematološkega, 11 % ledvičnega in 9 % žilnega organskega področja (izhodiščno BILAG A ali B).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljeni dogodek (indeks odziva SLE – *SLE Responder Index* [SRI]), ki je odziv opredelil kot izpolnitev vsakega od naslednjih meril 52. teden v primerjavi z izhodiščem:

- zmanjšanje rezultata SELENA-SLEDAI za  $\geq 4$  točke in
- brez novih točk organskega področja BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ali 2 novi točki organskega področja BILAG B ter
- brez poslabšanja (povečanja za <0,3 točke) rezultata PGA (*Physician's Global Assessment*)

Indeks odziva SLE meri izboljšanje aktivnosti SLE brez poslabšanja v kateremkoli organskem sistemu ali bolnikovem splošnem stanju.

#### Preglednica 1: Delež odziva po 52 tednih

| Odziv                                                  | BLISS-76                          |                                                | BLISS-52                          |                                                | BLISS-76 in BLISS-52 skupaj       |                                                |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                        | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 275) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 273) | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 287) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 290) | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 562) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 563) |
| Indeks odziva SLE                                      | 33,8 %                            | 43,2 %<br>(p = 0,021)                          | 43,6 %                            | 57,6 %<br>(p = 0,0006)                         | 38,8 %                            | 50,6 %<br>(p < 0,0001)                         |
| Opažena razlika v prim. s placebom                     |                                   | 9,4 %                                          |                                   | 14,0 %                                         |                                   | 11,8 %                                         |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v prim. s placebom           |                                   | 1,52<br>(1,07; 2,15)                           |                                   | 1,83 (1,30; 2,59)                              |                                   | 1,68<br>(1,32; 2,15)                           |
| Elementi indeksa odziva SLE                            |                                   |                                                |                                   |                                                |                                   |                                                |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem SELENA-SLEDAI $\geq 4$ | 35,6 %                            | 46,9%<br>(p = 0,006)                           | 46,0 %                            | 58,3 %<br>(p = 0,0024)                         | 40,9 %                            | 52,8 %<br>(p < 0,0001)                         |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja indeksa BILAG       | 65,1 %                            | 69,2 %<br>(p = 0,32)                           | 73,2 %                            | 81,4 %<br>(p = 0,018)                          | 69,2 %                            | 75,5 %<br>(p = 0,019)                          |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po PGA              | 62,9 %                            | 69,2 %<br>(p = 0,13)                           | 69,3 %                            | 79,7 %<br>(p = 0,0048)                         | 66,2 %                            | 74,6 %<br>(p = 0,0017)                         |

<sup>1</sup> Vsi bolniki so prejeli standardno zdravljenje

V kumulativni analizi obeh študij je bil odstotek bolnikov, ki so izhodiščno prejeli > 7,5 mg/dan prednizona (ali enakovredno) in se jim je povprečni odmerek kortikosteroida v obdobju od 40. do 52. tedna zmanjšal za vsaj 25 % na odmerek, enakovreden  $\leq 7,5$  mg/dan prednizona, 17,9 % med prejemniki zdravila Benlysta in 12,3 % med prejemniki placeba ( $p = 0,0451$ ).

Poslabšanja SLE so bila opredeljena z modificiranim indeksom poslabšanja SLE SELENA SLEDAI. Mediani čas do prvega poslabšanja je bil v kumulativni skupini prejemnikov zdravila Benlysta daljši kot med prejemniki placeba (110 dni v primerjavi s 84 dnevi, razmerje tveganj = 0,84,  $p = 0,012$ ). Huda poslabšanja so med 52 tedni opazovanja ugotovili pri 15,6 % skupine, ki je prejela zdravilo Benlysta, in pri 23,7 % skupine, ki je prejela placebo (opažena terapevtska razlika = -8,1 %, razmerje tveganj = 0,64,  $p = 0,0011$ ).

V kumulativni analizi so pri zdravilu Benlysta v primerjavi s placebom ugotovili izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACIT-Fatigue. Povprečna sprememba rezultata od izhodišča do 52. tedna je bila z zdravilom Benlysta značilno večja kot s placebom (4,70 v primerjavi z 2,46,  $p = 0,0006$ ).

Univariatna in multivariatna analiza primarnega opazovanega dogodka v vnaprej opredeljenih podskupinah je pokazala največjo opaženo korist pri bolnikih z večjo aktivnostjo bolezni, vključno z bolniki, ki so imeli rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$ , ali bolnikih, ki so za obvladovanje bolezni potrebovali steroide, ali bolnikih z nizko koncentracijo komplementa.

*Post hoc* analiza je pokazala zelo odzivne podskupine, npr. bolnike z izhodiščno nizkim komplementom in pozitivnim anti-dvDNK, glejte preglednico 2 za rezultate tega primera skupine z večjo bolezensko aktivnostjo.

64,5 % teh bolnikov je imelo izhodiščno rezultat SELENA SLEDAI  $\geq 10$ .

**Preglednica 2: Bolniki z izhodiščno nizkim kompleментом in pozitivnim anti-dvDNK**

| <b>Podskupina</b>                                                                                            | <b>Pozitiven anti-dvDNK IN nizek komplement</b> |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>BLISS-76 in BLISS-52 skupaj</b>                                                                           | <b>Placebo<br/>(n = 287)</b>                    | <b>Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 305)</b> |
| Delež odziva po SRI po 52 tednih (%)                                                                         | 31,7                                            | 51,5 (p < 0,0001)                          |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (%)                                                            |                                                 | 19,8                                       |
| Delež odziva po SRI (izključujoč spremembe komplemента in anti-dvDNK) po 52 tednih (%)                       | 28,9                                            | 46,2 (p < 0,0001)                          |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (%)                                                            |                                                 | 17,3                                       |
| Huda poslabšanja v 52 tednih                                                                                 |                                                 |                                            |
| Bolniki, ki se jim je pojavilo poslabšanje (%)                                                               | 29,6                                            | 19,0                                       |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (%)                                                            |                                                 | 10,6                                       |
| Čas do hudega poslabšanja [razmerje tveganj (95 % IZ)]                                                       |                                                 | 0,61 (0,44; 0,85)<br>(p = 0,0038)          |
| Znižanje prednizona za $\geq 25$ % od izhodišča na $\leq 7,5$ mg/dan v tednih od 40. do 52. <sup>1</sup> (%) | (n = 173)<br>12,1                               | (n = 195)<br>18,5 (p = 0,0964)             |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (%)                                                            |                                                 | 6,3                                        |
| Izboljšanje rezultata FACIT-fatigue od izhodišča do 52. tedna (povprečje)                                    | 1,99                                            | 4,21 (p = 0,0048)                          |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (povprečna razlika)                                            |                                                 | 2,21                                       |
| <b>Samo študija BLISS-76</b>                                                                                 | <b>Placebo<br/>(n = 131)</b>                    | <b>Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 134)</b> |
| Delež odziva po SRI po 76 tednih (%)                                                                         | 27,5                                            | 39,6 (p = 0,0160)                          |
| Opažena terapevtska razlika v prim. s placebo (%)                                                            |                                                 | 12,1                                       |

<sup>1</sup> Med bolniki z izhodiščnim odmerkom prednizona > 7,5 mg/dan

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta v kombinaciji z enim ciklom rituksimaba so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 104-tedenski študiji faze III, ki je vključevala 292 bolnikov (BLISS-BELIEVE). Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev s stanjem nadzora bolezni, opredeljenim kot rezultat SLEDAI-2K  $\leq 2$ , doseženim brez imunosupresivov in s kortikosteroidi pri ekvivalentnem odmerku prednizona  $\leq 5$  mg/dan v 52. tednu. To je bilo doseženo pri 19,4 % (n = 28/144) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, in pri 16,7 % (n = 12/72) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom (razmerje obetov 1,27; 95 % IZ: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benlysta v kombinaciji z rituksimabom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Benlysta v kombinaciji s placebom, opazili večjo pogostnost neželenih učinkov (91,7 % vs. 87,5 %), resnih neželenih učinkov (22,2 % vs. 13,9 %) in resnih okužb (9,0 % vs. 2,8 %).

## Lupusni nefritis

Iz študije SLE z intravensko uporabo, ki je opisana zgoraj, so bili izključeni bolniki, ki so imeli hud aktivni lupusni nefritis; vendar je imelo 11 % bolnikov izhodiščno prizadetost ledvičnega organskega področja (na podlagi ocene BILAG A ali B). Izvedena je bila naslednja študija pri aktivnem lupusnem nefritisu.

Učinkovitost in varnost zdravila Benlysta 10 mg/kg telesne mase, uporabljenega intravensko skozi obdobje 1 ure 0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni, sta bili ocenjeni v 104-tedenski randomizirani (1:1), dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III (BEL114054) pri 448 bolnikih z aktivnim lupusnim nefritsom. Bolniki so imeli klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR (*American College of Rheumatology*), z biopsijo dokazan lupusni nefritis razreda III, IV, in/ali V in aktivno ledvično bolezen ob presejanju, ki je zahtevala standardno zdravljenje. Standardno zdravljenje je vključevalo kortikosteroide, 0- do 3-krat intravensko uporabljen metilprednizolon (500 do 1000 mg na odmerek), ki mu je sledilo 0,5 do 1 mg/kg/dan prednizona, uporabljenega peroralno, s celotnim dnevnim odmerkom  $\leq 60$  mg/dan in zmanjšanjem na  $\leq 10$  mg/dan do 24. tedna, z:

- 1 do 3 g/dan mofetilmikofenolata peroralno ali 720 do 2160 mg/dan natrijevega mikofenolata peroralno za indukcijo in vzdrževanje, ali
- 6 infuzij 500 mg ciklofosfamida intravensko vsaka 2 tedna za indukcijo, čemur je sledil azatioprin peroralno v ciljnem odmerku 2 mg/kg/dan za vzdrževanje.

Ta študija je bila izvedena v Aziji, Severni Ameriki, Južni Ameriki in Evropi. Mediana starost bolnikov je bila 31 let (razpon: 18 do 77 let); večina (88 %) je bila žensk.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila primarna učinkovitost ledvičnega odziva (PERR, *Primary Efficacy Renal Response*) 104. teden, definiran kot odziv 100. teden, ki je bil potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: razmerje proteini:kreatinin v urinu (uPCR - *urinary protein:creatinine ratio*)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) in ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 20$  % glede na vrednost pred izbruhom.

Glavni sekundarni opazovani dogodki so vključevali:

- Popolni ledvični odziv (CRR, *Complete Renal Response*), definiran kot odziv 100. teden, potrjen s ponovnim merjenjem naslednjih parametrov 104. teden: uPCR  $< 500$  mg/g (56,8 mg/mmol) in eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali brez zmanjšanja eGFR za  $> 10$  % glede na vrednost pred izbruhom.
- PERR 52. teden.
- Čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti (z ledvicami povezan dogodek je definiran kot prvi dogodek končnega stadija ledvične bolezni, podvojevanje vrednosti serumskega kreatinina, poslabšanje delovanja ledvic [definirano kot zvečana proteinurija in/ali spremenjeno delovanje ledvic] ali začetek nedovoljenega zdravljenja zaradi bolezni ledvic).

Za opazovane dogodke PERR in CRR je bilo potrebno zmanjšati zdravljenje s steroidi na  $\leq 10$  mg/dan od 24. tedna dalje, da bi se lahko štelo za odziv. Za te opazovane dogodke so bili bolniki, ki so prezgodaj prenehali z zdravljenjem, prejeli nedovoljeno zdravilo ali prezgodaj zapustili študijo, obravnavani kot neodzivni.

Delež bolnikov, ki so dosegli PERR 104. teden je bil značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta v primerjavi s placebom. Glavni sekundarni opazovani dogodki so pokazali tudi značilno izboljšanje z zdravilom Benlysta v primerjavi s placebom (preglednica 3).

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri odraslih bolnikih z lupusnim nefritisom**

| <b>Opazovani dogodek učinkovitosti</b>                                                                                     | <b>Placebo (n = 223)</b> | <b>Zdravilo Benlysta 10 mg/kg (n = 223)</b> | <b>Opažena razlika v primerjavi s placebom</b> | <b>Razmerje obetov/ogroženosti v primerjavi s placebom (95 % IZ)</b> | <b>Vrednost P</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>PERR 104. eden<sup>1</sup></b><br>Odzivni bolniki                                                                       | 32,3 %                   | 43,0 %                                      | 10,8 %                                         | OR 1,55<br>(1,04; 2,32)                                              | 0,0311            |
| <b>Komponente PERR</b>                                                                                                     |                          |                                             |                                                |                                                                      |                   |
| Razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>≤ 700 mg/g<br>(79,5 mg/mmol)                                                    | 33,6 %                   | 44,4 %                                      | 10,8 %                                         | OR 1,54<br>(1,04; 2,29)                                              | 0,0320            |
| eGFR<br>≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ali<br>brez zmanjšanja eGFR<br>za > 20 % glede na<br>vrednost pred izbruhom        | 50,2 %                   | 57,4 %                                      | 7,2 %                                          | OR 1,32<br>(0,90; 1,94)                                              | 0,1599            |
| neuspeh, ki ni povezan z<br>zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %                   | 83,0 %                                      | 8,5 %                                          | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                              | 0,0364            |
| <b>CRR 104. teden<sup>1</sup></b><br>Odzivni bolniki                                                                       | 19,7 %                   | 30,0 %                                      | 10,3 %                                         | OR 1,74<br>(1,11; 2,74)                                              | 0,0167            |
| <b>Komponente CRR</b>                                                                                                      |                          |                                             |                                                |                                                                      |                   |
| Razmerje proteini:<br>kreatinin v urinu<br>< 500 mg/g<br>(56,8 mg/mmol)                                                    | 28,7 %                   | 39,5 %                                      | 10,8 %                                         | OR 1,58<br>(1,05; 2,38)                                              | 0,0268            |
| eGFR<br>≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ali<br>brez zmanjšanja eGFR<br>za > 10 % glede na<br>vrednost pred izbruhom        | 39,9 %                   | 46,6 %                                      | 6,7 %                                          | OR 1,33<br>(0,90; 1,96)                                              | 0,1539            |
| neuspeh, ki ni povezan z<br>zdravljenjem <sup>3</sup>                                                                      | 74,4 %                   | 83,0 %                                      | 8,5 %                                          | OR 1,65<br>(1,03; 2,63)                                              | 0,0364            |
| <b>PERR 52. teden<sup>1</sup></b><br>Odzivni bolniki                                                                       | 35,4 %                   | 46,6 %                                      | 11,2 %                                         | OR 1,59<br>(1,06; 2,38)                                              | 0,0245            |
| <b>Čas do z ledvicami<br/>povezanega dogodka ali<br/>smrti<sup>1</sup></b><br>Odstotek bolnikov z<br>dogodkom <sup>2</sup> | 28,3 %                   | 15,7 %                                      | -                                              |                                                                      |                   |
| Čas do dogodka [razmerje<br>tveganja (95 % IZ)]                                                                            |                          |                                             | -                                              | HR 0,51<br>(0,34; 0,77)                                              | 0,0014            |

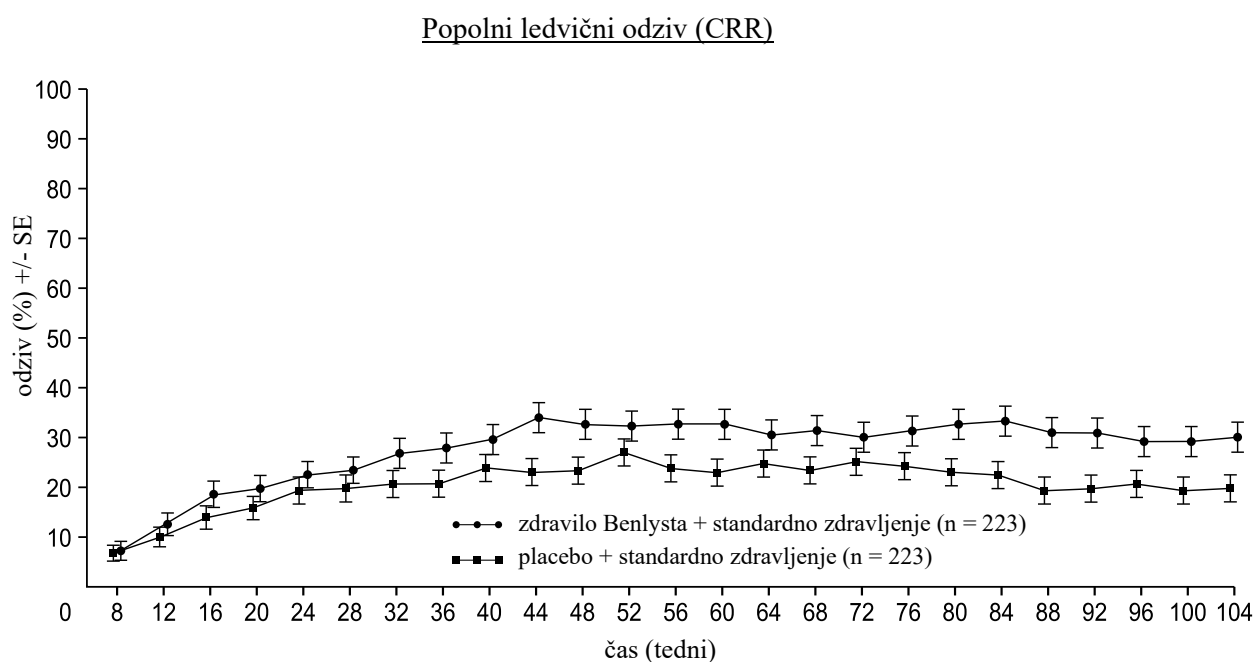
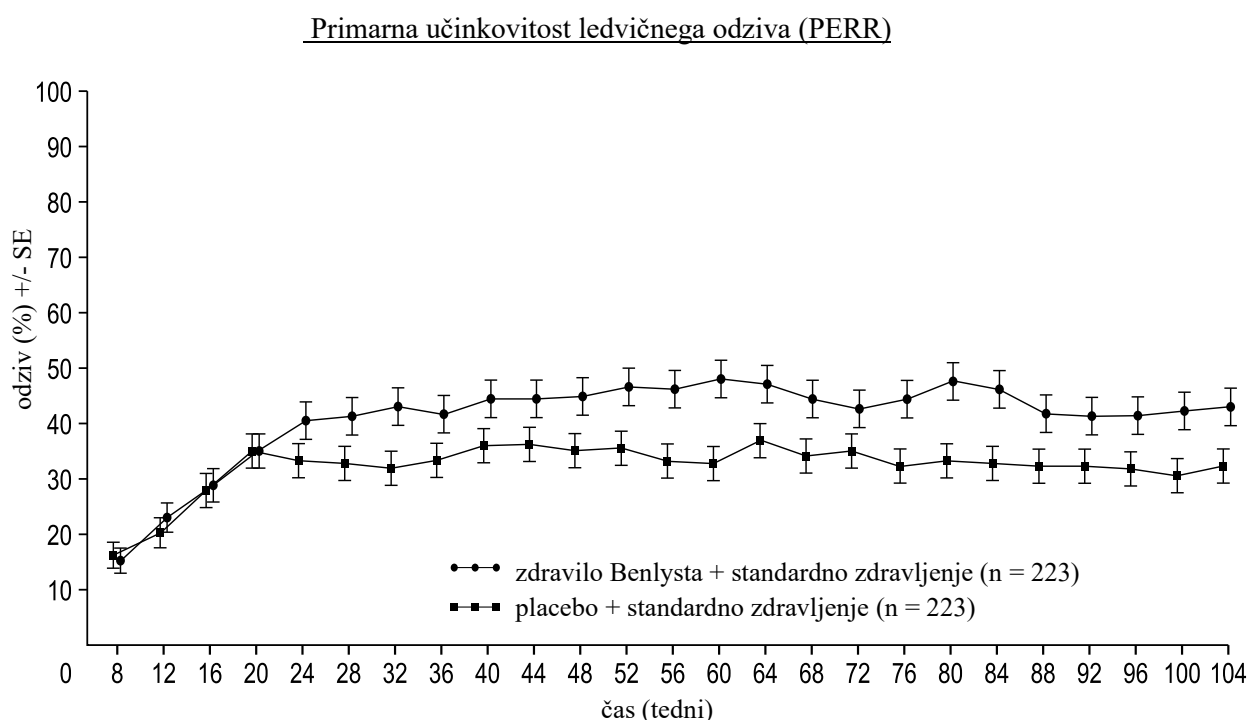
<sup>1</sup> PERR 104. teden je bila primarna analiza učinkovitosti; CRR 104. teden, PERR 52. teden in čas do z ledvicami povezanega dogodka ali smrti so bili vključeni v vnaprej določeni hierarhiji testiranja.

<sup>2</sup> Pri izključitvi smrti iz analize (1 za zdravilo Benlysta; 2 za placebo) je bil odstotek bolnikov z z ledvicami povezanim dogodkom 15,2 % za zdravilo Benlysta v primerjavi s 27,4 % za placebo (HR = 0,51; 95 % IZ: 0,34; 0,78).

<sup>3</sup> Neuspešno zdravljenje: bolniki, ki so vzeli po protokolu nedovoljena zdravila.

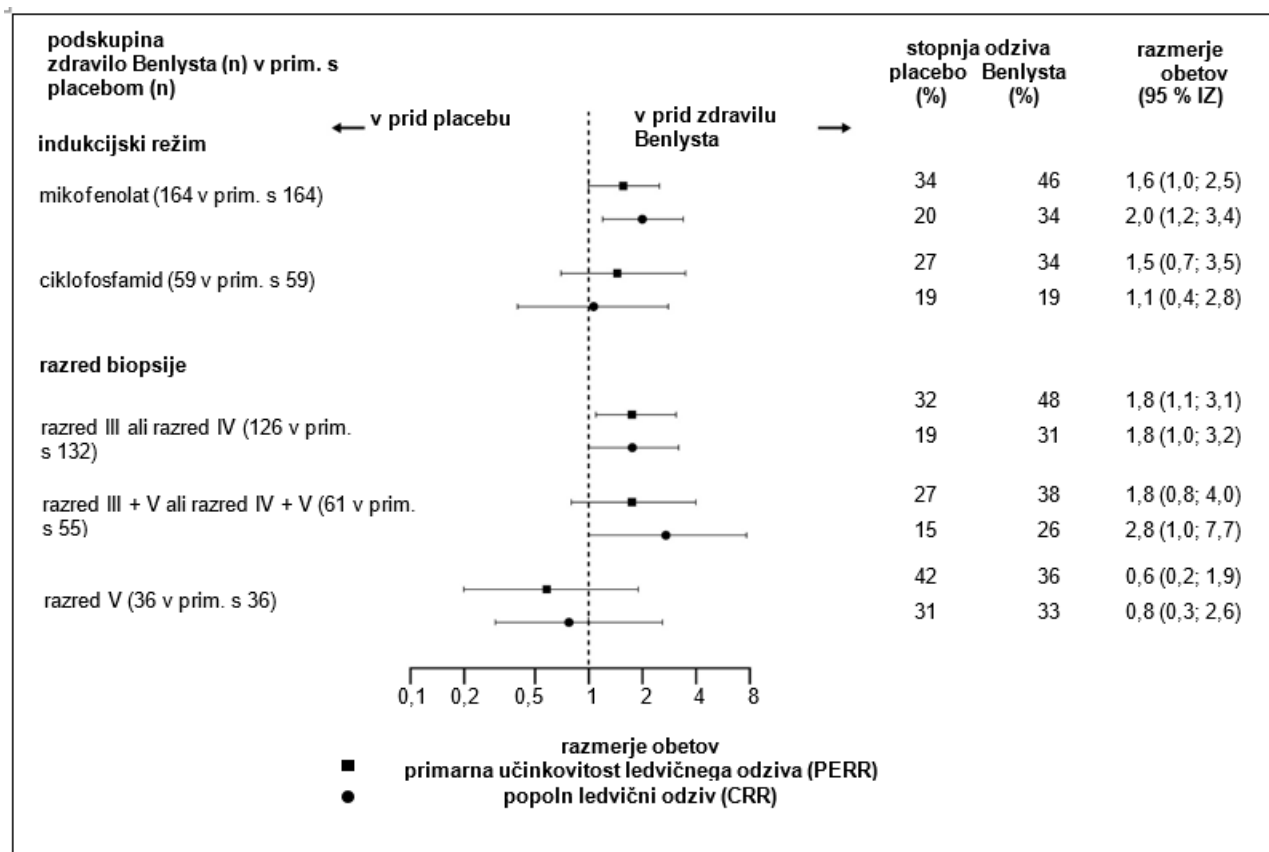
V primerjavi s placebom je številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel PERR v začetku 24. tedna, in ta razlika v zdravljenju se je ohranila vse do 104. tedna. V začetku 12. tedna je v primerjavi s placebom številčno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Benlysta, dosegel CRR in številčna razlika se je ohranila do 104. tedna (Slika 1).

**Slika 1. Stopnja odziva pri odraslih z lupusnim nefritisom ob obisku**



V opisnih analizah podskupin so bili ključni opazovani dogodki učinkovitosti (PERR in CRR) pregledani po indukcijskem režimu (mikofenolat ali ciklofosfamid) in razredu biopsije (razred III ali IV, razred III + V ali razred IV + V ali razred V) (Slika 2).

**Slika 2. Razmerje obetov PERR in CRR 104. teden med podskupinami**



### Starost in rasa

#### *Starost*

Pri bolnikih s SLE, starih 65 let in več, ki so prejeli zdravilo Benlysta intravensko ali subkutano, ni bilo opaženih razlik v učinkovitosti ali varnosti v primerjavi s splošno populacijo v s placebom kontroliranih študijah. Kljub temu število bolnikov, starih 65 let in več (62 bolnikov za učinkovitost in 219 bolnikov za varnost), ni bilo zadostno, da bi lahko določili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

#### *Temnopolti bolniki*

Zdravilo Benlysta so dajali intravensko bolnikom črnem s SLE v randomizirani (2:1), dvojno slepi, s placebom kontrolirani 52-tedenski študiji III./IV. faze (EMBRACE). Učinkovitost so ocenili pri 448 bolnikih. Delež bolnikov črncev, ki so dosegli odziv SRI-S2K, je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, toda razlika v primerjavi s placebom ni bila statistično značilna. A skladno z rezultati drugih študij je bil pri bolnikih črnih, ki so imeli zelo aktivno bolezen (izhodiščno nizek komplement in pozitivna anti-dsDNA, n = 141), odziv SRI-S2K za zdravilo Benlysta v odmerku 10 mg/kg telesne mase 45,1 % in za placebo 24,0 % (razmerje obetov 3,00, 95 % iZ: 1,35, 6,68).

### Pediatrična populacija

#### SLE

Varnost in učinkovitost zdravila Benlysta so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, 52-tedenski študiji (PLUTO) pri 93 pediatričnih bolnikih s klinično diagnozo SLE po klasifikacijskih merilih ACR. Bolniki so imeli aktivno bolezen SLE, opredeljeno kot rezultat SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  in pozitivna avtoprotitelesa ob presejanju, kot je opisano za preskušanja pri odraslih. Bolniki so bili na stabilni shemi zdravljenja SLE (standardna oskrba); merila za vključitev so bila podobna kot v študijah pri odraslih. Bolniki s hudim aktivnim lupusnim nefritisom, hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja (CŽS), primarno imunsko pomanjkljivostjo, pomanjkanjem IgA ali akutnimi ali kroničnimi okužbami, ki zahtevajo nadzor, so bili izključeni iz študije. Študija je bila izvedena v ZDA, Južni Ameriki, Evropi in Aziji. Mediana starost bolnikov je bila 15 let (razpon: od 6 do 17 let). V skupini bolnikov, starih od 5 do 11 let ( $n = 13$ ), je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 13, v skupini bolnikov, starih od 12 do 17 let ( $n = 79$ ) pa je bil rezultat SELENA-SLEDAI v razponu od 4 do 20. Večina vključenih (94,6 %) bolnikov je bila žensk. Študija ni imela moči za kakršne koli statistične primerjave in vsi podatki so opisni.

Primarni cilj študije učinkovitosti je bil indeks odziva SLE (SRI-SLE Responder Index) po 52 tednih, kot je opisano za preskušanja intravenske uporabe pri odraslih. Delež pediatričnih bolnikov, ki so dosegli odziv SRI, je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, kot med tistimi, ki so prejeli placebo. Odziv po posameznih elementih cilja študije se je skladal z odzivom po SRI (Preglednica 4).

#### Preglednica 4 – Delež odziva pri pediatričnih bolnikih po 52 tednih

|                                                            | <b>Placebo<br/>(n= 40)</b> | <b>Zdravilo<br/>Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 53)</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Odziv<sup>1</sup></b>                                   |                            |                                                        |
| Indeks odziva SLE (%)                                      | 43,6<br>(17/39)            | 52,8<br>(28/53)                                        |
| Razmerje obolev (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                            | 1,49 (0,64; 3,46)                                      |
| Elementi indeksa odziva SLE                                |                            |                                                        |
| Odstotek bolnikov z zmanjšanjem SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%) | 43,6<br>(17/39)            | 54,7<br>(29/53)                                        |
| Razmerje obolev (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                            | 1,62 (0,69; 3,78)                                      |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja indeksa BILAG (%)       | 61,5<br>(24/39)            | 73,6<br>(39/53)                                        |
| Razmerje obolev (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                            | 1,96 (0,77; 4,97)                                      |
| Odstotek bolnikov brez poslabšanja po PGA (%)              | 66,7<br>(26/39)            | 75,5<br>(40/53)                                        |
| Razmerje obolev (95 % IZ) v primerjavi s placebom          |                            | 1,70 (0,66; 4,39)                                      |

<sup>1</sup> Analize so izključile vse bolnike, ki jim manjka osnovna ocena za katero koli komponento (1 za placebo).

Med bolniki, ki se jim je pojavil hud zagon bolezni, je bila mediana dneva v študiji, ko je pojavilo prvo hudo poslabšanje 150. dan v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta in 113. dan v skupini s placebom. Huda poslabšanja so opazili pri 17,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Benlysta v primerjavi s 35,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, tekom 52 tednov opazovanja (opažena razlika med zdravljenjema = 18,0 %; razmerje ogroženosti = 0,36, 95 % IZ: 0,15; 0,86). To se sklada z izsledki kliničnih preskušanj intravenske uporabe pri odraslih.

Upoštevanje merila za ovrednotenje odziva juvenilnega SLE po PRINTO/ACR (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*) je bil delež

doseženega izboljšanja pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benlysta, večji kot s placebom (Preglednica 5).

#### Preglednica 5 – Delež odziva po PRINTO/ACR po 52 tednih

|                                                   | Delež bolnikov z vsaj 50 % izboljšanjem katerih koli 2 od 5 komponent <sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 % |                                         | Delež bolnikov z vsaj 30 % izboljšanjem 3 od 5 komponent <sup>1</sup> in s poslabšanjem ne več kot ene od preostalih za več kot 30 % |                                        |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                   | Placebo<br>N = 40                                                                                                                                 | Zdravilo Benlysta<br>10 mg/kg<br>N = 53 | Placebo<br>N = 40                                                                                                                    | Zdravilo Benlysta<br>10 mg/kg<br>n= 53 |
| Odziv, n (%)                                      | 14/40<br>(35,0)                                                                                                                                   | 32/53<br>(60,4)                         | 11/40<br>(27,5)                                                                                                                      | 28/53<br>(52,8)                        |
| Opažena razlika v primerjavi s placebom           |                                                                                                                                                   | 25,38                                   |                                                                                                                                      | 25,33                                  |
| Razmerje obetov (95 % IZ) v primerjavi s placebom |                                                                                                                                                   | 2,74<br>(1,15; 6,54)                    |                                                                                                                                      | 2,92<br>(1,19; 7,17)                   |

<sup>1</sup>Pet komponent PRINTO/ACR so bile odstotne spremembe naslednjih vrednosti po 52 tednih: starševska celotna ocena (*Parent's Global Assessment*), PGA, SELENA SLEDAI rezultat, 24-urna proteinurija ter ocena domene telesnega delovanja vprašalnika PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj navedeni intravenski farmakokinetični parametri temeljijo na populacijski oceni parametrov pri 563 bolnikih s SLE, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase zdravila Benlysta v dveh študijah III. faze.

### Absorpcija

Zdravilo Benlysta se uporablja v intravenski infuziji. Največjo koncentracijo belimumaba v serumu so praviloma ugotovili na koncu infundiranja ali kmalu po koncu infundiranja. Največja koncentracija v serumu je bila 313 µg/ml (razpon: 173-573 µg/ml) na podlagi simulacije poteka koncentracije skozi čas z uporabo tipičnih vrednosti parametrov populacijskega farmakokinetičnega modela.

### Porazdelitev

Belimumab se porazdeli v tkiva z volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss) približno 5 litrov.

### Biotransformacija

Belimumab je beljakovina in pričakovana pot njegove presnove je razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisline s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi. Klasičnih študij presnove niso izvedli.

### Izločanje

Koncentracija belimumab v serumu se je zmanjševala bieksponentno, z razpolovnim časom porazdelitve 1,75 dneva in končnim razpolovnim časom 19,4 dneva. Sistemski očistek je bil 215 ml/dan (razpon: 69-622 ml/dan).

## Študija lupusnega nefritisa

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena na 224 odraslih bolnikih z lupusnim nefritisom, ki so prejeli zdravilo Benlysta 10 mg/kg telesne mase intravensko (0., 14., 28. dan in nato vsakih 28 dni do 104 tedne). Pri bolnikih z lupusnim nefritisom je bil zaradi aktivnosti ledvične bolezni očistek belimumaba na začetku višji, kot je bil opažen v študijah SLE; kljub temu sta bila po 24 tednih zdravljenja in skozi preostanek študije očistek belimumaba in izpostavljenost podobna, kot so ju opazili pri odraslih bolnikih s SLE, ki so prejeli 10 mg/kg telesne mase belimumaba intravensko.

## Posebne skupine bolnikov

*Pediatrična populacija:* Farmakokinetični parametri temeljijo na ocenah posameznih parametrov v populacijski farmakokinetični analizi 53 bolnikov iz študije pri pediatričnih bolnikih s SLE. Po intravenski uporabi 10 mg/kg telesne mase na dan 0, 14 in 28, potem pa v 4-tedenskih presledkih, je bila izpostavljenost belimumabu pri pediatričnih bolnikih s SLE podobna kot pri odraslih bolnikih s SLE. Geometrične sredine  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  in AUC so bile v stanju dinamičnega ravnovesja v starostni skupini od 5 do 11 let 305 µg/ml, 42 µg/ml in 2569 dan•µg/ml ter v starostni skupini od 12 do 17 let 317 µg/ml, 52 µg/ml in 3126 dan•µg/ml.

*Starejši:* Zdravilo Benlysta so raziskali pri majhnem številu starejših bolnikov. Znotraj celotne intravenske raziskovane populacije s SLE starost v populacijski farmakokinetični analizi ni vplivala na izpostavljenost belimumabu. Toda glede na majhno število preiskovancev, starih 65 let ali več, vpliva starosti ni mogoče dokončno izključiti.

*Okvara ledvic:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Med kliničnim razvojem so zdravilo Benlysta raziskali pri bolnikih s SLE in okvaro ledvic (261 preiskovancev z zmerno okvaro ledvic, očistek kreatinina  $\geq 30$  in  $< 60$  ml/min, 14 preiskovancev s hudo okvaro ledvic, očistek kreatinina  $\geq 15$  in  $< 30$  ml/min). Zmanjšanje sistemskega očistka, ocenjeno s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem za bolnike na srednji točki kategorije okvare ledvic glede na bolnike z medianim očistkom kreatinina v farmakokinetični populaciji (79,9 ml/min), je bilo 1,4 % pri blagi (75 ml/min), 11,7 % pri zmerni (45 ml/min) in 24,0 % pri hudi (22,5 ml/min) okvari ledvic. Proteinurija ( $\geq 2$  g/dan) je očistek belimumaba povečala, zmanjšanje očistka kreatinina pa ga je zmanjšalo, toda ta učinka sta bila znotraj pričakovanega razpona variabilnosti. Zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara jeter:* Specifičnih študij za ugotavljanje vplivov okvare jeter na farmakokinetiko belimumaba niso izvedli. Molekule IgG1, kakršna je belimumab, se razgradijo s široko porazdeljenimi proteolitičnimi encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo, in ni verjetno, da bi spremembe delovanja jeter vplivale na odstranjevanje belimumaba.

## Telesna masa/Indeks telesne mase (ITM)

Telesni masi prilagojeno odmerjanje belimumaba povzroči manjšo izpostavljenost oseb s premajhno telesno maso (ITM  $< 18,5$ ) in večjo izpostavljenost debelih oseb (ITM  $\geq 30$ ). Od ITM odvisne spremembe izpostavljenosti niso povzročile ustreznih sprememb učinkovitosti. Večja izpostavljenost debelih oseb, ki so prejemale belimumab 10 mg/kg telesne mase, ni povzročila celotnega povečanja deležev neželenih učinkov ali resnih neželenih učinkov v primerjavi z debelimi osebami, ki so prejemale placebo. Vendar pa so pri debelih bolnikih ugotovili velike deleže navzee, bruhanja in driske. Nobeden od teh neželenih učinkov na prebavila pri debelih bolnikih ni bil resen. Bolnikom s premajhno telesno maso in debelim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

## Prehod z intravenske na subkutano uporabo

### *SLE*

Bolniki s SLE, ki so prešli z 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne na 200 mg subkutano vsak teden z 1- do 4-tedenskim intervalom za prehod, so imeli koncentracijo belimumaba v serumu pred prvim subkutanim odmerkom blizu svoje navsezadnje dosežene koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja med subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi simulacij s populacijskimi farmakokinetičnimi parametri je bila povprečna koncentracija belimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo 200 mg subkutano vsak teden (pri odraslih bolnikih in pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso  $\geq 50$  kg), vsakih 10 dni (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 30 do  $< 50$  kg ali vsaka 2 tedna (pri pediatričnih bolnikih, starih 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 15 do  $< 30$  kg) podobna kot med uporabo 10 mg/kg telesne mase intravensko na 4 tedne.

#### *Lupusni nefritis*

1-2 tedna po prejetih prvih 2 intravenskih odmerkih se za bolnike z lupusnim nefritisom, ki prehajajo z 10 mg/kg telesne mase intravensko na 200 mg subkutano enkrat na teden, na podlagi populacijskih farmakokinetičnih simulacij pričakuje, da bodo imeli povprečne koncentracije belimumaba v serumu podobne kot bolniki, ki so dobili 10 mg/kg telesne mase intravensko vsake 4 tedne, (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Intravenska in subkutana uporaba je pri opicah povzročila pričakovano zmanjšanje števila celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu, brez s tem povezanih toksikoloških izsledkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvedli pri nosečih opicah cynomolgus, ki so prejemale belimumab v odmerku 150 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji (približno 9-kratnik predvidene največje klinične izpostavljenosti pri človeku) na 2 tedna do 21 tednov. Zdravljenje z belimumabom ni bilo povezano s posrednimi ali neposrednimi škodljivimi vplivi, kar zadeva toksičnost za samice matere, razvojno toksičnost ali teratogenost.

Z zdravljenjem povezani izsledki so bili omejeni na pričakovana reverzibilno zmanjšanje števila celic B pri samicah-materah in mladičih ter reverzibilno znižanje IgM pri opičjih mladičih. Število celic B se je po prenehanju zdravljenja z belimumabom popravilo v obdobju do približno 1 leta postpartalno pri odraslih opicah in do 3 mesecev življenja pri opičjih mladičih; Koncentracija IgM pri dojenčkih, *in utero* izpostavljenih belimumabu, se je popravila do 6. meseca starosti.

Vplive na plodnost opičjih samcev in samic so ocenili v 6-mesečnih toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov belimumaba v odmerkih do in vključno s 50 mg/kg telesne mase. Na reproduktivnih organih spolno zrelih samcev in samic niso ugotovili z zdravljenjem povezanih sprememb. Neformalna ocena menstruacijskih ciklov pri samicah ni pokazala z belimumabom povezanih sprememb.

Ker je belimumab monoklonsko protitelo, študij genotoksičnosti niso izvedli. Študij kancerogenosti in študij plodnosti (samcev ali samic) niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina, monohidrat (E 330)  
natrijev citrat (E 331)  
saharoza  
polisorbat 80 (E 433)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Benlysta ni kompatibilno s 5 % glukozo.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprte vial

5 let

#### Pripravljena raztopina

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je treba pripravljeno raztopino – če ni uporabljena takoj – zaščititi pred neposredno sončno svetlobo in shraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

#### Pripravljena in razredčena raztopina za infundiranje

Raztopina zdravila Benlysta, razredčena z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za infundiranje, je lahko shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Celotni čas od rekonstitucije zdravila Benlysta do konca infundiranja ne sme preseči 8 ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklena viala iz stekla tipa I (5 ml), zaprta z zamaškom iz silikonizirane klorobutilne gume in aluminjsko snemno zaporo, ki vsebuje 120 mg praška.

Velikost pakiranja: 1 viala

#### Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklena viala iz stekla tipa I (20 ml), zaprta z zamaškom iz silikonizirane klorobutilne gume in aluminjsko snemno zaporo, ki vsebuje 400 mg praška.

Velikost pakiranja: 1 viala

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Priprava 120 mg raztopine za infundiranje

##### *Rekonstitucija*

Rekonstitucija in redčenje morata biti opravljena v aseptičnih pogojih.

Vialo pustite 10-15 minut, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C–25 °C).

Za prebadanje zamaška viala za rekonstitucijo in redčenje se priporoča uporaba injekcijske igle, velikosti 21-25 G.

120-mg vialo belimumaba za enkratno uporabo pripravite z 1,5 ml vode za injekcije, da nastane končna koncentracija belimumaba 80 mg/ml.

Curek vode za injekcije usmerite v steno viala, da bo čim manj penjenja. Vialo nežno vrtite 60 sekund. Med pripravo vialo pustite na sobni temperaturi (15 do 25 °C) in jo vsakih 5 minut za 60 sekund nežno vrtite, dokler se prašek ne raztopi. Ne pretresajte! Rekonstitucija je praviloma dokončana v 10 do 15 minutah po dodatku vode, vendar lahko traja do 30 minut.

Pripravljeno raztopino zaščitite pred sončno svetlobo.

Če za pripravo zdravila Benlysta uporabljate mehanično napravo za pripravo, njena hitrost ne sme preseči 500 obratov na minuto, viala pa ne smete vrteti več kot 30 minut.

Ko je rekonstitucija končana, mora biti raztopina opalescentna, brezbarvna do blede rumena in brez delcev. Majhni zračni mehurčki pa so pričakovani in sprejemljivi.

Po rekonstituciji je mogoče iz ene viala potegniti volumen 1,5 ml (to ustreza 120 mg belimumaba).

#### *Redčenje*

Pripravljeno zdravilo je treba razredčiti do 250 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za infundiranje. Za bolnike s telesno maso manjšo ali enako 40 kg je treba razmisliti o uporabi vreč s 100 ml teh vehiklov, pod pogojem, da koncentracija belimumaba v vrečki ne presega 4 mg/ml.

5 % intravenske raztopine glukoze niso kompatibilne z zdravilom Benlysta in se jih ne sme uporabljati.

Iz 250-ml (ali 100-ml) vrečke ali steklenice 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopine natrijevega klorida ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje izvlecite in zavrzite količino, ki je enaka količini pripravljene raztopine zdravila Benlysta, potrebni za bolnikov odmerek. Potem dodajte potrebno količino pripravljene raztopine zdravila Benlysta v infuzijsko vrečko ali steklenico. Nežno obračajte vrečko ali steklenico, da boste premešali raztopino. Vso neporabljeno raztopino v vialah je treba zavreči.

Raztopino zdravila Benlysta morate pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite kakšne delce ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Celotni čas od priprave zdravila Benlysta do konca infundiranja ne sme preseči 8 ur.

#### Priprava 400 mg raztopine za infundiranje

##### *Rekonstitucija*

Rekonstitucija in redčenje morata biti opravljena v aseptičnih pogojih.

Vialo pustite 10 do 15 minut, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C do 25 °C).

Za prebadanje zamaška viala za rekonstitucijo in redčenje se priporoča uporaba injekcijske igle, velikosti 21-25 G.

400-mg vialo belimumaba za enkratno uporabo pripravite z 4,8 ml vode za injekcije, da nastane končna koncentracija belimumaba 80 mg/ml.

Curek vode za injekcije usmerite v steno viala, da bo čim manj penjenja. Vialo nežno vrtite 60 sekund. Med pripravo vialo pustite na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in jo vsakih 5 minut za 60 sekund

nežno vrtite, dokler se prašek ne raztopi. Ne pretresajte! Rekonstitucija je praviloma dokončana v 10 do 15 minutah po dodatku vode, vendar lahko traja do 30 minut.

Pripravljeno raztopino zaščitite pred sončno svetlobo.

Če za pripravo zdravila Benlysta uporabljate mehanično napravo za pripravo, njena hitrost ne sme preseči 500 obratov na minuto, viala pa ne sme vrteti več kot 30 minut.

Ko je rekonstitucija končana, mora biti raztopina opalescentna, brezbarvna do blede rumena in brez delcev. Majhni zračni mehurčki pa so pričakovani in sprejemljivi.

Po rekonstituciji je mogoče iz ene viala potegniti volumen 5 ml (to ustreza 400 mg belimumaba).

#### *Redčenje*

Pripravljeno zdravilo je treba razredčiti do 250 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za infundiranje.

5 % intravenske raztopine glukoze niso kompatibilne z zdravilom Benlysta in se jih ne sme uporabljati.

Iz 250-ml vrečke ali steklenice 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopine natrijevega klorida ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje izvlecite in zavrzite količino, ki je enaka količini pripravljene raztopine zdravila Benlysta, potrebni za bolnikov odmerek. Potem dodajte potrebno količino pripravljene raztopine zdravila Benlysta v infuzijsko vrečko ali steklenico. Nežno obračajte vrečko ali steklenico, da boste premešali raztopino. Vso neporabljeno raztopino v vialah je treba zavreči.

Raztopino zdravila Benlysta morate pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite kakšne delce ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Celotni čas od priprave zdravila Benlysta do konca infundiranja ne sme preseči 8 ur.

#### Način uporabe

Zdravilo Benlysta je treba infundirati 1 uro.

Zdravila Benlysta se ne sme infundirati sočasno po isti intravenski liniji z drugimi zdravili. Študij fizikalne ali biokemične kompatibilnosti za oceno soapliciranja zdravila Benlysta z drugimi zdravili niso izvedli.

Med zdravilom Benlysta in polivinilkloridnimi ali poliolefinskimi vrečkami niso ugotovili nekompatibilnosti.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/700/001 1 viala – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 viala – 400 mg

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. julij 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

ALI

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

ALI

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
  - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjšanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v spodaj navedenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Datum izpolnitve zaveze |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Imetnik dovoljenja za promet bo predložil tudi poročilo o podatkih dolgoročnega preglednega registra varnosti, v katerem bodo vse bolnike spremljali vsaj 5 let na podlagi protokola, oblikovanega v soglasju s CHMP. Register varnosti bo ocenil incidenco umrljivosti zaradi vseh vzrokov in neželenih učinkov posebnega interesa pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom. Med temi neželenimi učinki posebnega interesa so resne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami in PML, določene resne psihiatrične motnje ter malignomi (vključno z nemelanomskim kožnim rakom). | 28. februar 2026        |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA - NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

belimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 1-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg belimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

1 napolnjen injekcijski peresnik.

4 napolnjeni injekcijski peresniki.

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

ZA ODPRTJE PRITISNITE TUKAJ

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/700/003 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/11/700/004 4 napolnjeni injekcijski peresniki

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

benlysta peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA ŠKATLA – Skupno pakiranje vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske peresnike) – z modrim okencem**

### 1. IME ZDRAVILA

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

belimumab

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 1-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg belimumaba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Skupno pakiranje: 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 škatle po 4 napolnjene injekcijske peresnike).

Ne prodajajte ločeno.

### 5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/700/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

benlysta peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA VMESNEM PAKIRANJU**

**ŠKATLA – NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK - Skupno pakiranje vsebuje 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske peresnike) – brez modrega okenca**

### **1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

belimumab

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 1-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg belimumaba.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

4 napolnjeni injekcijski peresniki. Sestavina skupnega pakiranja.

Ne prodajajte ločeno.

### **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

benlysta peresnik

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Benlysta 200 mg injekcija

belimumab

s.c.

subkutano

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA - NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

belimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg belimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

1 napolnjena injekcijska brizga.

4 napolnjene injekcijske brizge.

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

ZA ODPRTJE PRITISNITE TUKAJ

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/700/006 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/11/700/007 4 napolnjene injekcijske brizge

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

benlysta brizga

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA- VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
belimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 120 mg belimumaba (80 mg/ml po rekonstituciji).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), saharoza, polisorbit 80 (E 433).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba  
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/700/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, zakaj niso vključeni podatki v Braillovi pisavi

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**  
**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

belimumab

i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

120 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA- VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
belimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 400 mg belimumaba (80 mg/ml po rekonstituciji).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), saharoza, polisorbit 80 (E 433).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba  
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/700/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, zakaj niso vključeni podatki v Braillovi pisavi

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**  
**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

belimumab  
i.v.

**2. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

400 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

belimumab

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo
  2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta
  3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta
  4. Možni neželeni učinki
  5. Shranjevanje zdravila Benlysta
  6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
- Navodila korak za korakom za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

#### 1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo

**Zdravilo Benlysta v obliki podkožne injekcije je zdravilo za zdravljenje lupusa** (sistemskega eritematoznega lupusa, SLE) pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več) in otrocih (5 do manj kot 18 let starosti in s telesno maso vsaj 15 kg), pri katerih je bolezen kljub standardnemu zdravljenju še vedno zelo aktivna. Zdravilo Benlysta se v kombinaciji z drugimi zdravili uporablja tudi za zdravljenje odraslih (starih 18 let in več) z aktivnim lupusnim nefritisom (z lupusom povezano vnetje ledvic).

Lupus je bolezen imunskega sistema (sistema, ki premaguje okužbe), pri kateri imunski sistem napade vaše lastne celice in tkiva ter povzroči vnetje in okvaro organov. Prizadene lahko skoraj vsak organ v telesu in domnevno je v njegov nastanek vpletena vrsta belih krvnih celic, ki jih imenujemo *celice B*.

Zdravilo Benlysta vsebuje **belimumab** (*monoklonsko protitelo*). V krvi zmanjša število celic B, ker blokira delovanje BlyS. BlyS je beljakovina, ki pomaga celicam B živeti dlje in je v veliki koncentraciji prisotna pri osebah z lupusom.

Dobili boste tako zdravilo Benlysta kot svoja običajna zdravila proti lupusu.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta

##### Zdravila Benlysta ne smete dobiti

- če ste **alergični** na belimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ➔ Če bi to lahko veljalo za vas, se **posvetujte z zdravnikom**.

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Benlysta, se posvetujte z zdravnikom:

- Če imate trenutno prisotno ali kakšno kronično **okužbo**, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Če načrtujete **cepljenje** ali ste bili cepljeni pred kratkim (v zadnjih 30 dneh). Tik pred zdravljenjem z zdravilom Benlysta ali med zdravljenjem z njim se ne sme uporabljati določenih cepiv.
- Če vam lupus prizadene **živčevje**.
- Če ste **HIV pozitivni** ali imate **majhno koncentracijo imunoglobulinov**.
- Če imate ali ste imeli **hepatitis B** ali **C**.
- Če imate **presajen organ** ali ste imeli **presaditev kostnega mozga** ali **matičnih celic**.
- Če imate ali ste kdaj imeli **raka**.
- Če se je pri vas kadar koli pojavil **hud kožni izpuščaj** ali **luščenje kože**, **mehurji** in/ali **razjede v ustih** po uporabi zdravila Benlysta.

➔ **Zdravniku morate povedati**, če bi kaj od tega lahko veljalo za vas.

## Depresija in samomor

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora vključno s samomorom. Obvestite zdravnika, če imate v svoji anamnezi katerega od teh stanj. Če se vam kadarkoli pojavijo novi ali poslabšani simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.**

Če ste depresivni ali razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru, bi morda bilo koristno, da poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere to navodilo za uporabo. Lahko ga prosite, da vam pove, če je zaskrbljen zaradi sprememb v vašem razpoloženju ali vedenju.

## Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi.

➔ **Prenehajte jemati zdravilo Benlysta in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4.**

## Bodite pozorni na pomembne simptome

Ljudje, ki uporabljajo zdravila z delovanjem na imunski sistem, imajo lahko večje tveganje za okužbe, vključno z redko, toda resno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

➔ **Preberite informacije pod naslovom "Večje tveganje za okužbo možganov" v poglavju 4 tega navodila.**

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila si morate vi in vaš zdravnik zabeležiti številko serije zdravila Benlysta. Priporočljivo je, da si to informacijo zapišete, v primeru, da vas bodo kdaj povprašali po njej.

## Otroci in mladostniki

Zdravilo Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku v obliki podkožne injekcije ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 5 let ali s telesno maso manj kot 15 kg, za zdravljenje SLE.

Zdravilo Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku v obliki podkožne injekcije ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, za zdravljenje lupusnega nefritisa.

## Druga zdravila in zdravilo Benlysta

**Obvestite zdravnika**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika obvestiti, če se zdravite z zdravili, ki vplivajo na imunski sistem, vključno s katerim koli zdravilom, ki vpliva na celice B (za zdravljenje raka ali vnetnih bolezni).

Uporaba takšnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Benlysta lahko zmanjša učinkovitost imunskega sistema. To vam lahko poveča tveganje za resno okužbo.

## **Nosečnost in dojenje**

### **Kontracepcija pri ženskah, ki bi lahko zanosile**

- Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati **učinkovito kontracepcijsko zaščito**.

## **Nosečnost**

**Zdravilo Benlysta ponavadi ni priporočljivo, če ste noseči.**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Zdravniku morate povedati, **če med zdravljenjem z zdravilom Benlysta zanosite**.

## **Dojenje**

**Če dojite, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravilo Benlysta verjetno lahko prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali naj med obdobjem dojenja prenehate zdravljenje z zdravilom Benlysta ali naj prenehate dojit.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Benlysta ima lahko možne neželene učinke, ki lahko zmanjšajo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

## **Zdravilo Benlysta vsebuje polisorbata 80**

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisorbata 80 v vsakem napolnjenem injekcijskem peresniku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ima vaš otrok kakršne koli znane alergije.

## **Zdravilo Benlysta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Benlysta je treba injicirati pod kožo po urniku, ki vam ga je predpisal zdravnik.

## **Koliko zdravila uporabiti**

### ***Sistemiški eritematozni lupus***

#### ***Odrasli***

Priporočeni odmerek je 200 mg (celotna vsebina enega injekcijskega peresnika) enkrat na teden.

### *Mladostniki in otroci, stari 5 let in več*

Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike, stare 5 let in več, temelji na telesni masi, kot je prikazano spodaj:

| Telesna masa            | Priporočeni odmerek                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|
| 50 kg ali več           | 200 mg (celotna vsebina peresnika) enkrat na teden      |
| 30 kg do manj kot 50 kg | 200 mg (celotna vsebina peresnika) enkrat vsakih 10 dni |
| 15 kg do manj kot 30 kg | 200 mg (celotna vsebina peresnika) enkrat vsaka 2 tedna |

### ***Lupusni nefritis***

#### *Samo odrasli*

**Priporočeni odmerek se lahko razlikuje.** Zdravnik vam bo predpisal za vas primerni odmerek, ki je lahko:

- 200 mg odmerek (celotna vsebina enega injekcijskega peresnika) enkrat na teden.

**ali**

- 400 mg odmerek (celotna vsebina dveh injekcijskih peresnikov v istem dnevu) enkrat na teden 4 tedne. Po tem je priporočeni odmerek 200 mg (celotna vsebina enega injekcijskega peresnika) enkrat na teden.

#### **Če želite zamenjati dan uporabe zdravila**

Uporabite odmerek na novi dan (tudi če je čas od zadnjega odmerka krajši kot običajno). Nadaljujte z novim urnikom od tega dne naprej.

#### **Injiciranje zdravila Benlysta**

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vam ali vašemu negovalcu pokazala, kako injicirati zdravilo Benlysta. Vaše prvo injiciranje zdravila Benlysta z napolnjenim injekcijskim peresnikom bosta nadzorovala zdravnik ali medicinska sestra. Potem, ko se boste usposobili za uporabo injekcijskega peresnika, bosta zdravnik ali medicinska sestra presodila, ali si lahko zdravilo injicirate sami oziroma ali vam ga lahko injicira vaš negovalec. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta tudi povedala, na katere znake in simptome morate biti pozorni med uporabo zdravila Benlysta, kajti pojavijo se lahko resne alergijske reakcije (glejte "*Alergijske reakcije*" v 4. poglavju).

Pri otrocih do 10. leta starosti mora zdravilo Benlysta v napolnjenem injekcijskem peresniku injicirati zdravnik, medicinska sestra ali izučen negovalec.

Zdravilo Benlysta si injicirajte pod kožo v predelu trebuha ali stegna.

Zdravila Benlysta za subkutano injiciranje ne smete injicirati v veno (*intravensko*).

Navodila za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika so na koncu tega navodila.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benlysta, kot bi smeli**

Če se to zgodi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, ki vas bosta nadzorovala glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov ter bosta takšne simptome zdravila, če bo treba. Če je mogoče, jima pokažite škatlo zdravila ali to navodilo.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Benlysta**

Pozabljeni odmerek injicirajte, čim se spomnite. Nato nadaljujte z običajnim tedenskim urnikom, kot po navadi, ali pa začnite nov tedenski urnik z dnem, ko si injicirate pozabljeni odmerek.

Če opazite, da ste pozabili odmerek, šele takrat, ko je že čas za naslednji odmerek, potem zgolj injicirajte ta naslednji odmerek, kot je načrtovano.

### **Zaključek zdravljenja z zdravilom Benlysta**

Zdravnik bo presodil, ali morate nehati dobivati zdravilo Benlysta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Prenehajte uporabljati zdravilo Benlysta in takoj poišcite zdravniško pomoč**, če opazite katerega od naslednjih simptomov hude kožne reakcije:

- rdečkaste lise na telesu, lise so v obliki tarče ali kroga, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh hudih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). O teh neželenih učinkih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Alergijske reakcije – Nemudoma poišcite zdravniško pomoč**

Zdravilo Benlysta lahko povzroči reakcijo na injiciranje ali alergijsko (*preobčutljivostno*) reakcijo. To so pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Občasno so lahko hudi (občasni neželeni učinki, pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) ter so lahko smrtno nevarni. Te reakcije so verjetnejše na dan, ko zdravilo Benlysta prejmete prvič ali drugič, lahko pa so tudi zapoznele in se pojavijo nekaj dni kasneje.

**Če se vam pojavi kateri koli od naslednjih simptomov alergijske ali z injiciranjem povezane reakcije, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice:**

- oteklost obraza, ustnic, ust ali jezika,
- piskajoče dihanje, težave z dihanjem ali kratka sapa,
- izpuščaj,
- srbeče, dvignjene bulice ali koprivnica.

Redkeje se lahko pojavijo tudi manj hude, zapoznele reakcije na zdravilo Benlysta, po navadi od 5 do 10 dni po injiciranju.

Med takšnimi so izpuščaj, občutek slabosti, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol ali oteklost obraza.

**Če se vam pojavijo ti simptomi**, še zlasti, če se vam pojavita dva ali več skupaj:

➔ **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

### **Okužbe**

Zdravilo Benlysta vam lahko poveča verjetnost, da zbolite za okužbami, vključno z okužbami sečil in dihal. Okužbe so zelo pogoste in se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Nekatere okužbe so lahko hude in lahko v občasnih primerih povzročijo smrt.

**Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov okužbe:**

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica,
- kašelj, težave z dihanjem,
- driska, bruhanje,
- pekoč občutek pri uriniranju; pogosto uriniranje,
- topla, rdeča ali boleča koža ali rane po telesu.

➔ **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

### **Depresija in samomor**

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora. Depresija se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov, samomorilne misli in poskusi

samomora pa se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov. Če ste depresivni, razmišljate o samopoškodovanju ali imate druge stisko povzročujoče misli oziroma če ste depresivni in opazite slabše počutje ali se vam pojavijo novi simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.**

#### **Večje tveganje za okužbo možganov**

Zdravila, kot je zdravilo Benlysta, ki vam oslabijo imunski sistem, lahko povečajo tveganje, da zbolite za redko, toda smrtno nevarno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

#### **Med simptomi PML so:**

- izguba spomina,
- težave pri razmišljanju,
- težave pri govorjenju ali hoji,
- izguba vida.

➔ **Nemudoma obvestite zdravnika**, če imate katerega od teh simptomov, ali če imate podobne težave, ki trajajo nekaj dni.

Če ste te simptome imeli, že preden ste začeli zdravljenje z zdravilom Benlysta:

➔ **Zdravnika nemudoma obvestite**, če opazite kakršno koli spremembo teh simptomov.

#### **Drugi možni neželeni učinki:**

##### **Zelo pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo **pri več kot 1 od 10** bolnikov:

- bakterijske okužbe (*glejte poglavje »Infekcije« zgoraj*).

##### **Pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- zvišana telesna temperatura,
- reakcije na mestu injiciranja, na primer izpuščaj, pordelost, srbenje ali oteklost kože na mestu, kamor ste injicirali zdravilo Benlysta,
- srbeč, izbokli izpuščaj (koprivnica), kožni izpuščaj,
- majhno število belih krvnih celic (razvidno iz krvnih preiskav),
- okužba nosu, žrela ali želodca,
- bolečine v dlaneh ali stopalih,
- migrena,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje), driska.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Benlysta**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezni napolnjen injekcijski peresnik zdravila Benlysta se lahko shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) do največ 12 ur – dokler je zaščiten pred svetlobo. Ko ga vzamete iz hladilnika, **orate peresnik uporabiti v 12 urah ali pa ga zavreči.**

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Benlysta**

Učinkovina je belimumab.

En 1-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg belimumaba.

Druge sestavine zdravila so argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Glejte poglavje 2 za nadaljnje informacije glede vsebnosti polisorbata 80 in natrija.

### **Izgled zdravila Benlysta in vsebina pakiranja**

Zdravilo Benlysta je na voljo kot 1 ml brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki v vsakem pakiranju in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>

<-----

-

## Navodila korak za korakom za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

**Enkrat na teden:** za odrasle in za otroke, stare 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 50 kg ali več.

**Enkrat vsakih 10 dni:** za otroke, stare 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 30 kg do manj kot 50 kg.

**Enkrat vsaka dva tedna:** za otroke, stare 5 do manj kot 18 let in s telesno maso 15 kg do manj kot 30 kg.

### Najprej preberite ta poglavja

Za pravilno uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika upoštevajte ta navodila. Če teh navodil ne upoštevate, se lahko zgodi, da napolnjeni injekcijski peresnik ne bo deloval pravilno. Opraviti morate tudi usposabljanje za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Zdravilo Benlysta je namenjeno **le za podkožno** (*subkutano*) uporabo.

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila si morate vi in vaš zdravnik zabeležiti številko serije zdravila Benlysta. Priporočljivo je, da si to informacijo zapišete, v primeru, da vas bodo kdaj povprašali po njej.

### Shranjevanje

- Zdravilo shranjujte v hladilniku do 30 minut pred uporabo.
- Shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte zaščiteno pred vročino in sončno svetlobo.
- **Ne zamrzujte.** Če je bil injekcijski peresnik zmrznjen, **ga ne uporabite**, tudi če se je odtajal.
- Zdravila **ne uporabite** in **ga ne dajajte** nazaj v hladilnik, če je bilo na sobni temperaturi več kot 12 ur.

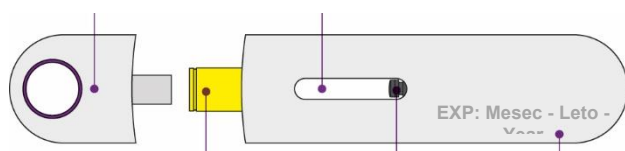
### Opozorila

- Napolnjeni injekcijski peresnik lahko uporabite le enkrat, nato ga morate zavreči.
- **Ne delite** napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Benlysta z nikomer drugim.
- **Ne pretresajte.**
- **Ne uporabljajte** ga, če je padel na trdo površino.
- Okrogli pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem.**

### Deli napolnjenega injekcijskega peresnika Benlysta

Okrogli  
pokrovček

Okence za ogled

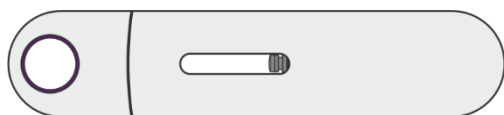


**Zlati ščitnik igle**  
(znotraj igla)

**Siv zamašek**

**Rok uporabnosti**

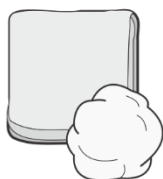
## Pribor, ki ga potrebujete za injiciranje



**Benlysta napolnjen injekcijski peresnik**



**Alkoholni listič**  
(ni priložen v  
pakiranju)



**Zloženec gaze ali kosem vate**  
(ni priložen v pakiranju)

## 1. Zberite in preverite ves pribor

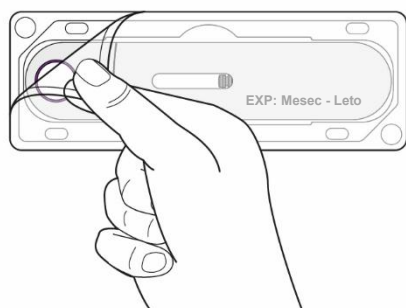
### Zberite pribor

- Iz hladilnika vzemite zaprto embalažo, v kateri je napolnjen injekcijski peresnik.
- Položite preostale napolnjene injekcijske peresnike nazaj v hladilnik.
- Najdite praktično, dobro osvetljeno in čisto površino in nanjo v dosegljivem obsegu razvrstite naslednje:
  - napolnjen injekcijski peresnik Benlysta
  - alkoholni listič (ni priložen v pakiranju)
  - zloženec gaze ali kosem vate (ni priložen v pakiranju)
  - vsebnik z dobro prilegajočim se pokrovom, kamor boste zavrgli peresnik (ni priložen v pakiranju)
- **Ne injicirajte** zdravila, če nimate vsega naštetega.

### Vzemite ven injekcijski peresnik

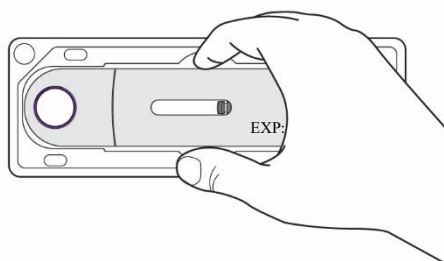
- Odlepите folijo od vogala embalaže. (*Slika 1*)

*Slika 1*



- Previdno vzemite napolnjen injekcijski peresnik iz embalaže tako, da ga držite na sredini (poleg okenca za ogled). (*Slika 2*)

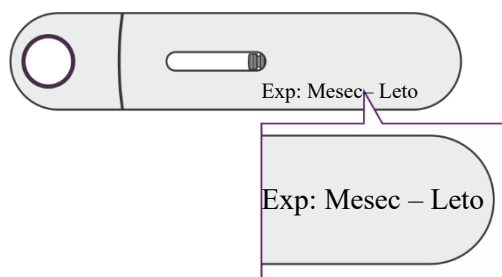
*Slika 2*



### Preverite rok uporabnosti

- Preverite rok uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku. (*Slika 3*)

*Slika 3*



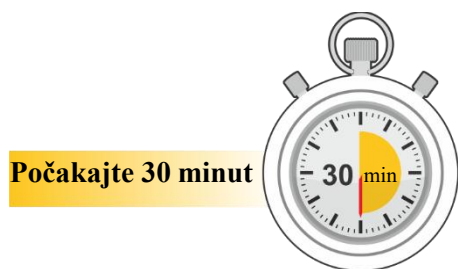
- Ne uporabite zdravila, če je rok uporabnosti že potekel.

## 2. Pripravite in preglejte napolnjen injekcijski peresnik

**Pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.**

- Injekcijski peresnik za 30 minut pustite na sobni temperaturi (*Slika 4*). Injiciranje mrzlega zdravila Benlysta lahko traja dalj časa in je lahko neprijetno.

*Slika 4*

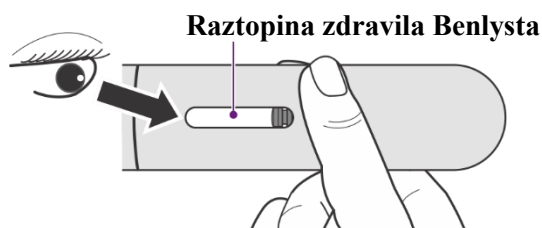


- **Ne segrevajte** injekcijskega peresnika na noben drug način. Ne segrevajte ga na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na neposredni sončni svetlobi.
- **Ne odstranite** okroglega pokrovčka med tem korakom.

### **Preglejte raztopino zdravila Benlysta**

- Poglejte skozi okence za ogled in preverite, da je raztopina zdravila Benlysta brezbarvna ali rahlo rumenkasta. (*Slika 5*)
- Normalno je, da v raztopini vidite enega ali več zračnih mehurčkov.

*Slika 5*



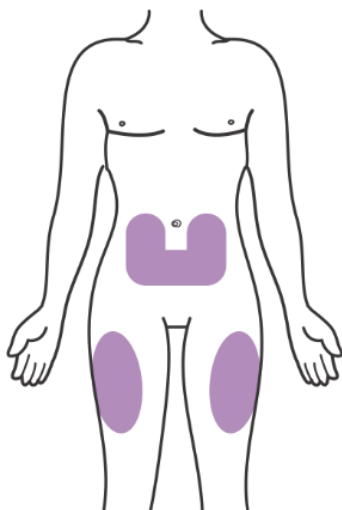
- **Ne uporabite**, če je raztopina motna, spremenjene barve ali so v njej delci.

### 3. Izberite in očistite mesto injiciranja

#### Izberite mesto injiciranja

- Izberite mesto injiciranja (trebuh ali stegno), kot prikazuje *Slika 6*.

*Slika 6*

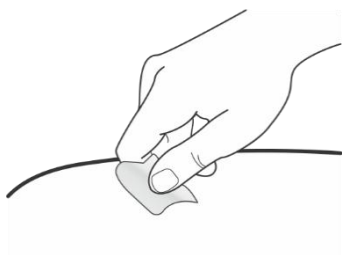


- Če za odmerek potrebujete dve injekciji, v primeru dajanja na isto mesto injiciranja injekciji dajte vsaj 5 cm narazen.
- Ne injicirajte** vsakič na isto mesto. S tem preprečite otrdelost kože.
- Ne injicirajte** v občutljivo, podpluto, pordelo ali zatrdelo kožo.
- Ne injicirajte** v predelu 5 cm okrog popka.

#### Očistite mesto injiciranja

- Umijte si roke.
- Očistite mesto injiciranja tako, da ga obrišete z alkoholnim lističem (*Slika 7*). Pustite, da se koža posuši.

*Slika 7*



- Tega mesta se pred injiciranjem **ne smete več dotakniti**.

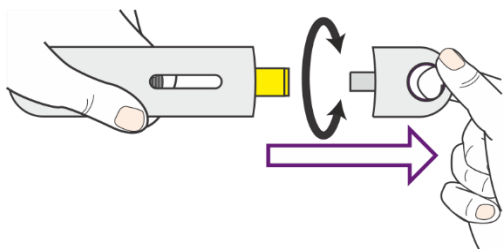
### 4. Pripravite se za injiciranje

#### Odstranite okrogli pokrovček.

- Okrogli pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem**.

- Odstranite okrogli pokrovček tako, da ga potegnete ali zasučete. Zasučete ga lahko v smeri urnega kazalca ali v nasprotni smeri. (Slika 8)

*Slika 8*

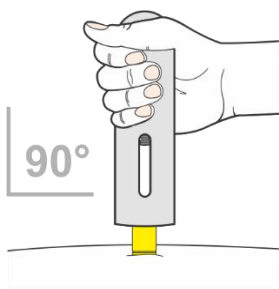


- Ne nameščajte okroglega pokrovčka nazaj na injekcijski peresnik.

#### **Postavitev injekcijskega peresnika**

- Injekcijski peresnik držite udobno, tako da boste lahko videli okence za ogled. To je pomembno, da boste lahko potrdili injiciranje celotnega odmerka. (Slika 9)

*Slika 9*



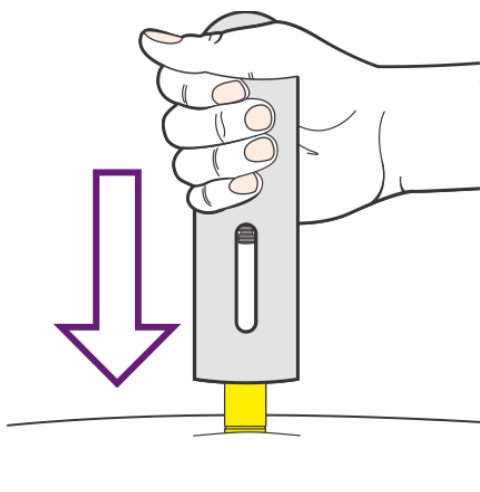
- Če je treba, utrdite mesto injiciranja tako, da kožo potegnete ali napnete.
- Postavite injekcijski peresnik naravnost nad mesto injiciranja (pod kotom 90 °). Preverite, da je zlati ščitnik igle plosko na koži.

### **5. Injicirajte zdravilo Benlysta in preglejte**

#### **Začetek injiciranja**

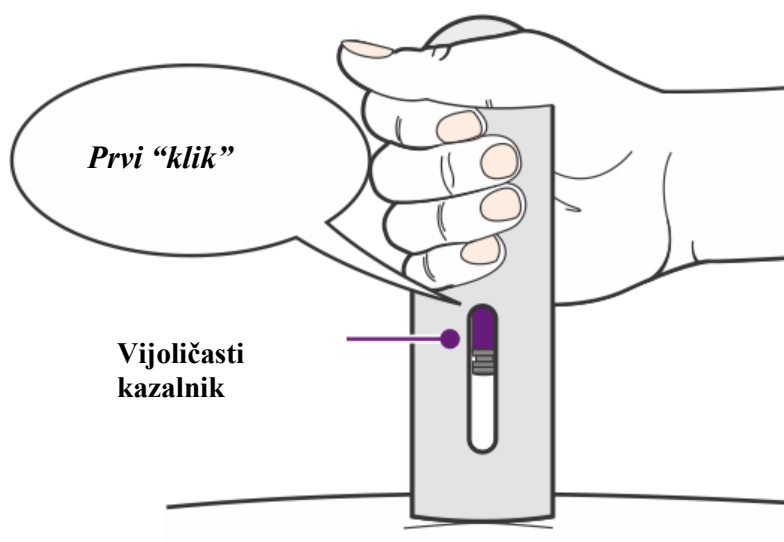
- Trdno pritisnite injekcijski peresnik navzdol na mesto injiciranja in ga tam držite. (Slika 10)
  - To bo povzročilo vbod igle v kožo in začetek injiciranja.

*Slika 10*



- Na začetku injiciranja lahko najprej zaslišite "klik". Videli boste, da se bo vijoličasti kazalnik začel premikati skozi okence za ogled. (Slika 11)

*Slika 11*



### Dokončajte injiciranje

- Še naprej držite injekcijski peresnik pritisnjen navzdol, dokler se vijoličasti kazalnik ne neha premikati.
  - Nekaj sekund prej, preden se vijoličasti kazalnik neha premikati, lahko zaslišite drugi "klik". (Slika 12)

*Slika 12*



- Injiciranje lahko traja do 15 sekund, preden je končano.
- Ko je injiciranje končano, dvignite injekcijski peresnik z mesta injiciranja.

### **Preglejte mesto injiciranja**

Na mestu injiciranja je lahko majhna količina krvi.

- Če je potrebno, pritisnite kosem vate ali zloženec gaze na mesto injiciranja.
- **Ne drgnite** mesta injiciranja.

## **6. Zavržite uporabljeni injekcijski peresnik**

### **Uporabljeni injekcijski peresnik zavržite**

- Ne nameščajte okroglega pokrovčka nazaj na injekcijski peresnik.
- Uporabljen injekcijski peresnik in okrogel pokrovček zavržite v vsebnik z dobro prilegajočim se pokrovom.
- Zdravnika ali farmacevta vprašajte, kako pravilno zavreči uporabljen injekcijski peresnik ali vsebnik z uporabljenimi peresniki.
- Uporabljenega injekcijskega peresnika ali vsebnika z uporabljenimi peresniki **ne smete** reciklirati ali odvreči med gospodinjske odpadke.

## Navodilo za uporabo

### Benlysta 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi belimumab

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta
3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Benlysta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije  
Navodila korak za korakom za uporabo napolnjene injekcijske brizge

#### 1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo

**Zdravilo Benlysta v obliki podkožne injekcije je zdravilo za zdravljenje lupusa** (sistemskega eritematoznega lupusa, SLE) pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več), pri katerih je bolezen kljub standardnemu zdravljenju še vedno zelo aktivna. Zdravilo Benlysta se v kombinaciji z drugimi zdravili uporablja tudi za zdravljenje odraslih (starih 18 let in več) z aktivnim lupusnim nefritisom (z lupusom povezano vnetje ledvic).

Lupus je bolezen imunskega sistema (sistema, ki premaguje okužbe), pri kateri imunski sistem napade vaše lastne celice in tkiva ter povzroči vnetje in okvaro organov. Prizadene lahko skoraj vsak organ v telesu in domnevno je v njegov nastanek vpletena vrsta belih krvnih celic, ki jih imenujemo *celice B*.

Zdravilo Benlysta vsebuje **belimumab** (*monoklonsko protitelo*). V krvi zmanjša število celic B, ker blokira delovanje BlyS. BlyS je beljakovina, ki pomaga celicam B živeti dlje in je v veliki koncentraciji prisotna pri osebah z lupusom.

Dobili boste tako zdravilo Benlysta kot svoja običajna zdravila proti lupusu.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta

##### Zdravila Benlysta ne smete dobiti

- če ste **alergični** na belimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ➔ Če bi to lahko veljalo za vas, **se posvetujte z zdravnikom.**

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Benlysta, se posvetujte z zdravnikom:

- Če imate trenutno prisotno ali kakšno kronično **okužbo**, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Če **načrtujete cepljenje ali ste bili cepljeni pred kratkim** (v zadnjih 30 dneh). Tik pred zdravljenjem z zdravilom Benlysta ali med zdravljenjem z njim se ne sme uporabljati določenih cepiv.
- Če vam lupus prizadene **živčevje**.
- Če ste **HIV pozitivni** ali imate **majhno koncentracijo imunoglobulinov**.
- Če imate ali ste imeli **hepatitis B** ali **C**.
- Če imate **presajen organ** ali ste imeli **presaditev kostnega mozga** ali **matičnih celic**.
- Če imate ali ste kdaj imeli **raka**.
- Če se je pri vas kadar koli pojavil **hud kožni izpuščaj** ali **luščenje kože**, **mehurji** in/ali **razjede v ustih** po uporabi zdravila Benlysta.

➔ **Zdravniku morate povedati**, če bi kaj od tega lahko veljalo za vas.

## Depresija in samomor

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora vključno s samomorom. Obvestite zdravnika, če imate v svoji anamnezi katerega od teh stanj. Če se vam kadarkoli pojavijo novi ali poslabšani simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.**

Če ste depresivni ali razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru, bi morda bilo koristno, da poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere to navodilo za uporabo. Lahko ga prosite, da vam pove, če je zaskrbljen zaradi sprememb v vašem razpoloženju ali vedenju.

## Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi.

➔ **Prenehajte jemati zdravilo Benlysta in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4.**

## Bodite pozorni na pomembne simptome

Ljudje, ki uporabljajo zdravila z delovanjem na imunski sistem, imajo lahko večje tveganje za okužbe, vključno z redko, toda resno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

➔ **Preberite informacije pod naslovom "Večje tveganje za okužbo možganov" v poglavju 4 tega navodila.**

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila si morate vi in vaš zdravnik zabeležiti številko serije zdravila Benlysta. Priporočljivo je, da si to informacijo zapišete, v primeru, da vas bodo kdaj povprašali po njej.

## Otroci in mladostniki

Zdravilo Benlysta v napolnjeni injekcijski brizgi v obliki podkožne injekcije ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

## Druga zdravila in zdravilo Benlysta

**Obvestite zdravnika**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika obvestiti, če se zdravite z zdravili, ki vplivajo na imunski sistem, vključno s katerim koli zdravilom, ki vpliva na celice B (za zdravljenje raka ali vnetnih bolezni).

Uporaba takšnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Benlysta lahko zmanjša učinkovitost imunskega sistema. To vam lahko poveča tveganje za resno okužbo.

### **Nosečnost in dojenje**

#### **Kontracepcija pri ženskah, ki bi lahko zanosile**

- Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati **učinkovito kontracepcijsko zaščito**.

### **Nosečnost**

**Zdravilo Benlysta ponavadi ni priporočljivo, če ste noseči.**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Zdravniku morate povedati, **če med zdravljenjem z zdravilom Benlysta zanosite**.

### **Dojenje**

**Če dojite, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravilo Benlysta verjetno lahko prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali naj med obdobjem dojenja prenehate zdravljenje z zdravilom Benlysta ali naj prenehate dojiti.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Benlysta ima lahko možne neželene učinke, ki lahko zmanjšajo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

#### **Zdravilo Benlysta vsebuje polisorbata 80**

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisorbata 80 v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakršne koli znane alergije.

#### **Zdravilo Benlysta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Benlysta je treba injicirati pod kožo vsak teden na isti dan.

#### **Koliko zdravila uporabiti**

##### **Odrasli (stari 18 let in več)**

##### *Sistemske eritematozne lupus*

Priporočeni odmerek je 200 mg (celotna vsebina ene injekcijske brizge) enkrat na teden.

##### *Lupusni nefritis*

**Priporočeni odmerek se lahko razlikuje.** Zdravnik vam bo predpisal za vas primerni odmerek, ki je lahko:

- 200 mg odmerek (celotna vsebina ene injekcijske brizge) enkrat na teden.

ali

- 400 mg odmerka (celotna vsebina dveh injekcijskih brizg v istem dnevu) enkrat na teden 4 tedne.  
Po tem je priporočen odmek 200 mg (celotna vsebina ene injekcijske brizge) enkrat na teden.

### **Če želite zamenjati dan uporabe zdravila**

Uporabite odmerek na novi dan (tudi če je to manj kot en teden od zadnjega odmerka). Nadaljujte z novim tedenskim urnikom od tega dne naprej.

### **Injiciranje zdravila Benlysta**

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vam ali vašemu negovalcu pokazala, kako injicirati zdravilo Benlysta. Vaše prvo injiciranje zdravila Benlysta z napolnjeno injekcijsko brizgo bosta nadzorovala zdravnik ali medicinska sestra. Potem, ko se boste usposobili za uporabo injekcijske brizge, bosta zdravnik ali medicinska sestra presodila, ali si lahko zdravilo injicirate sami oziroma ali vam ga lahko injicira vaš negovalec. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta tudi povedala, na katere znake in simptome morate biti pozorni med uporabo zdravila Benlysta, kajti pojavijo se lahko resne alergijske reakcije (glejte "*Alergijske reakcije*" v 4. poglavju).

Zdravilo Benlysta si injicirajte pod kožo v predelu trebuha ali stegna.

Zdravila Benlysta za subkutano injiciranje ne smete injicirati v veno (*intravensko*).

Navodila za uporabo napolnjene injekcijske brizge so na koncu tega navodila.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benlysta, kot bi smeli**

Če se to zgodi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, ki vas bosta nadzorovala glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov ter bosta takšne simptome zdravila, če bo treba. Če je mogoče, jima pokažite škaflo zdravila ali to navodilo.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Benlysta**

Injicirajte pozabljeni odmerek, čim se spomnite. Nato nadaljujte z običajnim tedenskim urnikom, kot po navadi, ali pa začnite nov tedenski urnik z dnem, ko si injicirate pozabljeni odmerek.

Če opazite, da ste pozabili odmerek, šele takrat, ko je že čas za naslednji odmerek, potem zgolj injicirajte ta naslednji odmerek, kot je načrtovano.

### **Zaključek zdravljenja z zdravilom Benlysta**

Zdravnik bo presodil, ali morate nehati dobivati zdravilo Benlysta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Prenehajte uporabljati zdravilo Benlysta in takoj poiščite zdravniško pomoč**, če opazite katerega od naslednjih simptomov hude kožne reakcije:

- rdečkaste lise na telesu, lise so v obliki tarče ali kroga, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh hudih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). O teh neželenih učinkih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Alergijske reakcije – Nemudoma poiščite zdravniško pomoč**

Zdravilo Benlysta lahko povzroči reakcijo na injiciranje ali alergijsko (*preobčutljivostno*) reakcijo. To so pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Občasno so lahko hudi (občasni neželeni učinki, pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) ter so lahko smrtno nevarni. Te reakcije so verjetnejše na dan, ko zdravilo Benlysta prejmete prvič ali drugič, lahko pa so tudi zapoznele in se pojavijo nekaj dni kasneje.

Če se vam pojavi kateri koli od naslednjih simptomov alergijske ali z injiciranjem povezane reakcije, **nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice:**

- oteklost obraza, ustnic, ust ali jezika,
- piskajoče dihanje, težave z dihanjem ali kratka sapa,
- izpuščaj,
- srbeče, dvignjene bulice ali koprivnica.

Redkeje se lahko pojavijo tudi manj hude, zapoznele reakcije na zdravilo Benlysta, po navadi od 5 do 10 dni po injiciranju.

Med takšnimi so izpuščaj, občutek slabosti, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol ali oteklost obraza.

**Če se vam pojavijo ti simptomi, še zlasti, če se vam pojavita dva ali več skupaj:**

➔ **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

### **Okužbe**

Zdravilo Benlysta vam lahko poveča verjetnost, da zbolite za okužbami, vključno z okužbami sečil in dihal. Okužbe so zelo pogoste in se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Nekatere okužbe so lahko hude in lahko v občasnih primerih povzročijo smrt.

**Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov okužbe:**

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica,
- kašelj, težave z dihanjem,
- driska, bruhanje,
- pekoč občutek pri uriniranju; pogosto uriniranje,
- topla, rdeča ali boleča koža ali rane po telesu.

➔ **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

### **Depresija in samomor**

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora. Depresija se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov, samomorilne misli in poskusi samomora pa se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov. Če ste depresivni, razmišljate o samopoškodovanju ali imate druge stisko povzročujoče misli oziroma če ste depresivni in opazite slabše počutje ali se vam pojavijo novi simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.**

### **Večje tveganje za okužbo možganov**

Zdravila, kot je zdravilo Benlysta, ki vam oslabijo imunski sistem, lahko povečajo tveganje, da zbolite za redko, toda smrtno nevarno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

**Med simptomi PML so:**

- izguba spomina,
- težave pri razmišljanju,
- težave pri govorjenju ali hoji,
- izguba vida.

➔ **Nemudoma obvestite zdravnika, če imate katerega od teh simptomov, ali če imate podobne težave, ki trajajo nekaj dni.**

Če ste te simptome imeli, že preden ste začeli zdravljenje z zdravilom Benlysta:

➔ **Zdravnika nemudoma obvestite, če opazite kakršno koli spremembo teh simptomov.**

### **Drugi možni neželeni učinki:**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo **pri več kot 1 od 10** bolnikov:

- bakterijske okužbe (*glejte poglavje »Infekcije« zgoraj*).

#### **Pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- zvišana telesna temperatura,
- reakcije na mestu injiciranja, na primer izpuščaj, pordelost, srbenje ali oteklost kože na mestu, kamor ste injicirali zdravilo Benlysta,
- srbeč, izbokli izpuščaj (koprivnica), kožni izpuščaj,
- majhno število belih krvnih celic (razvidno iz krvnih preiskav),
- okužba nosu, žrela ali želodca,
- bolečine v dlaneh ali stopalih,
- migrena,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje), driska.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Benlysta**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga zdravila Benlysta se lahko shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) do največ 12 ur – dokler je zaščiten pred svetlobo. Ko jo vzamete iz hladilnika, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo uporabiti v 12 urah ali pa jo zavreči**.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Benlysta**

Učinkovina je belimumab.

Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg belimumaba.

Druge sestavine zdravila so argininijev klorid, histidin, histidinijev monoklorid, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Glejte poglavje 2 za nadaljnje informacije glede vsebnosti polisorbita 80 in natrija.

### **Izgled zdravila Benlysta in vsebina pakiranja**

Zdravilo Benlysta je na voljo kot 1 ml brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo s pokrovčkom igle.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 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 hf.  
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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>

<-----

## Navodila po korakih za uporabo napolnjene injekcijske brizge

**Enkrat na teden:** samo za odrasle

### Najprej preberite ta poglavja

Za pravilno uporabo napolnjene injekcijske brizge upoštevajte ta navodila. Če teh navodil ne upoštevate, se lahko zgodi, da napolnjena injekcijska brizga ne bo delovala pravilno. Opraviti morate tudi usposabljanje za uporabo napolnjene injekcijske brizge.

Zdravilo Benlysta je namenjeno **le za podkožno** (*subkutano*) uporabo.

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila, si morate vi in vaš zdravnik zabeležiti številko serije zdravila Benlysta. Priporočljivo je, da si to informacijo zapišete, v primeru, da vas bodo kdaj povprašali po njej.

### Shranjevanje

- Zdravilo shranjujte v hladilniku do 30 minut pred uporabo.
- Shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte zaščiteno pred vročino in sončno svetlobo.
- **Ne zamrzujte.** Če je bila injekcijski brizga zmrznjena, **je ne uporabite**, tudi če se je odvajala.
- Zdravila **ne uporabite** in **ga ne dajajte** nazaj v hladilnik, če je bilo na sobni temperaturi več kot 12 ur.

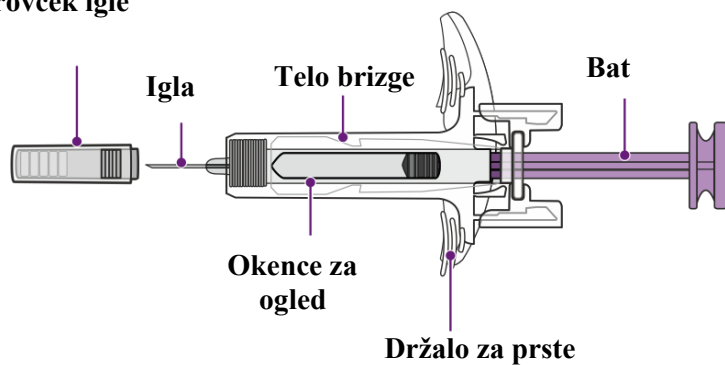
### Opozorila

- Napolnjeno injekcijsko brizgo lahko uporabite le enkrat, nato jo morate zavreči.
- **Ne delite** napolnjene injekcijske brizge zdravila Benlysta z nikomer drugim.
- **Ne pretresajte.**
- **Ne uporabljajte** je, če je padla na trdo površino.
- Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem.

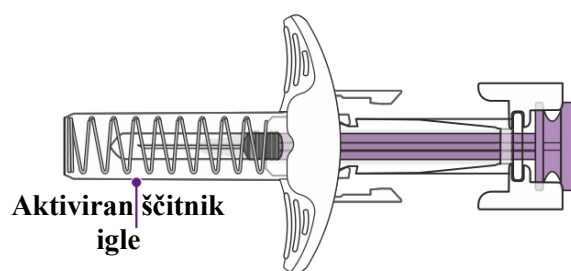
## Deli napolnjene injekcijske brizge Benlysta

### *Pred uporabo*

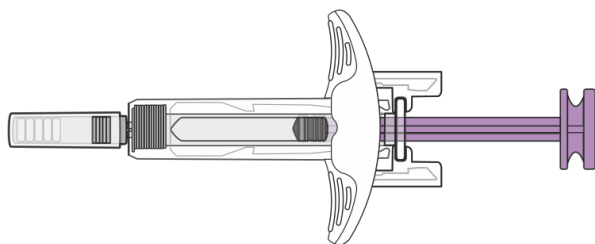
#### Pokrovček igle



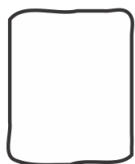
### *Po uporabi –ščitnik obdaja iglo*



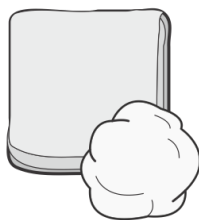
## Pribor, ki ga potrebujete za injiciranje



## Benlysta napolnjena injekcijska brizga



**Alkoholni listič**  
(ni priložen v pakiranju)



**Zloženec gaze ali kosem vate**  
(ni priložen v pakiranju)

## 1. Zberite in preverite ves pribor

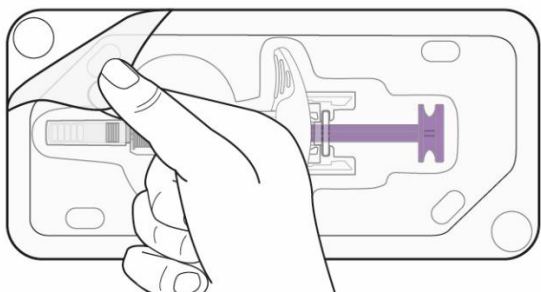
### Zberite pribor

- Iz hladilnika vzemite eno zaprto embalažo, v katerem je napolnjena injekcijska brizga.
- Položite preostale napolnjene injekcijske brizge nazaj v hladilnik.
- Najdite praktično, dobro osvetljeno in čisto površino in nanjo v dosegljivem obsegu razvrstite naslednje:
  - napolnjena injekcijska brizga Benlysta
  - alkoholni listič (*ni priložen v pakiranju*)
  - zloženec gaze ali kosem vate (*ni priložen v pakiranju*)
  - vsebnik z dobro prilegajočim se pokrovom, kamor boste zavrgli brizgo (*ni priložen v pakiranju*)
- **Ne injicirajte** zdravila, če nimate vsega naštetega.

### Vzemite ven injekcijsko brizgo

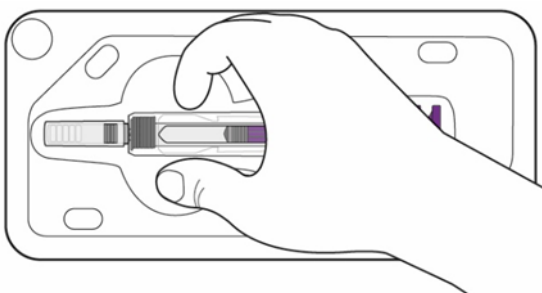
- Odlepите folijo od vogala embalaže. (*Slika 1*)

*Slika 1*



- Previdno vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz embalaže tako, da jo držite na sredini (poleg okenca za ogled). (*Slika 2*)

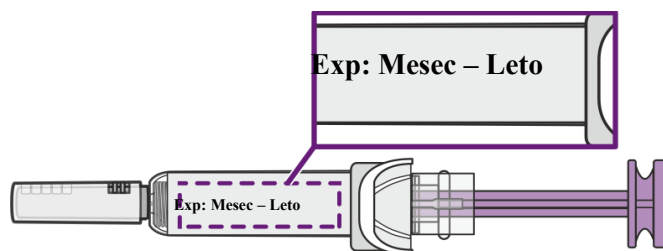
*Slika 2*



### Preverite rok uporabnosti

- Preverite rok uporabnosti na napolnjeni injekcijski brizgi. (*Slika 3*)

*Slika 3*



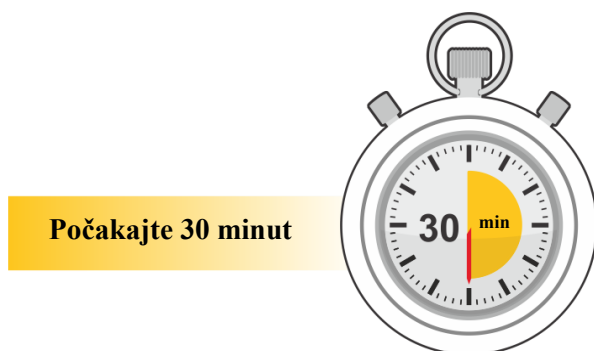
- **Ne uporabite** zdravila, če je rok uporabnosti že potekel.

## 2. Pripravite in preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

**Pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.**

- Injekcijsko brizgo za 30 minut pustite na sobni temperaturi (*Slika 4*). Injiciranje mrzlega zdravila Benlysta lahko traja dalj časa in je lahko neprijetno.

*Slika 4*

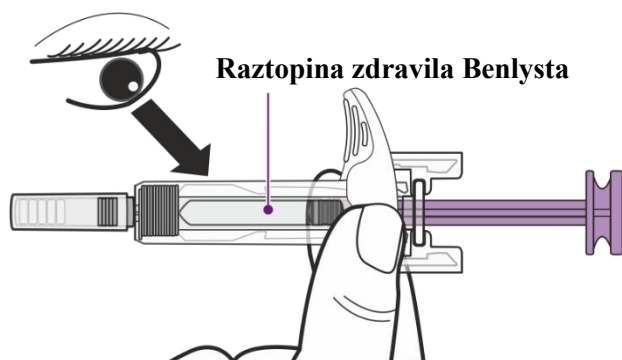


- **Ne segrevajte** injekcijske brizge na noben drug način. Ne segrevajte je na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na neposredni sončni svetlobi.
- **Ne odstranite** pokrovčka igle med tem korakom.

## Preglejte raztopino zdravila Benlysta

- Poglejte skozi okence za ogled in preverite, da je raztopina zdravila Benlysta brezbarvna ali rahlo rumenkasta. (*Slika 5*)
  - Normalno je, da v raztopini vidite enega ali več zračnih mehurčkov.

*Slika 5*



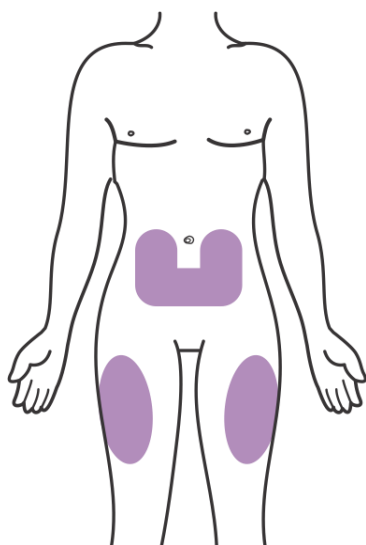
- **Ne uporabite**, če je raztopina motna, spremenjene barve ali so v njej delci.

### 3. Izberite in očistite mesto injiciranja

#### Izberite mesto injiciranja

- Izberite mesto injiciranja (trebuh ali stegno), kot prikazuje *Slika 6*.

*Slika 6*

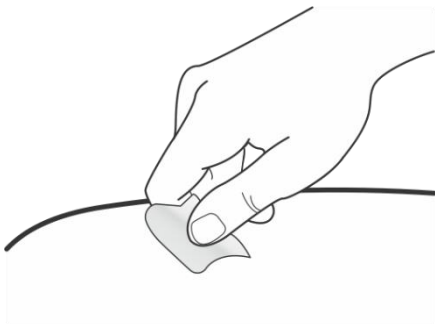


- Če za odmerek potrebujete dve injekciji, v primeru uporabe istega mesta injiciranja injekciji dajte vsaj 5 cm narazen.
- **Ne injicirajte** vsakič na isto mesto. S tem boste preprečili otrdelost kože.
- **Ne injicirajte** v občutljivo, podpluto, pordelo ali zatrdelo kožo.
- **Ne injicirajte** v predelu 5 cm okrog popka.

#### Očistite mesto injiciranja

- Umijte si roke.
- Očistite mesto injiciranja tako, da ga obrišete z alkoholnim lističem (*Slika 7*). Pustite, da se koža posuši.

*Slika 7*



- Tega mesta se pred injiciranjem **ne smete več dotakniti**.

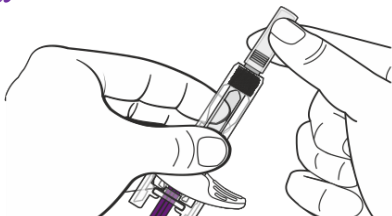
#### 4. Pripravite se za injiciranje

##### Odstranite pokrovček brizge

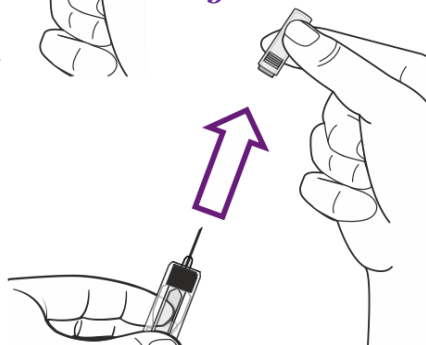
- Pokrovček igle **odstranite šele tik pred injiciranjem**.
- Držite napolnjeno injekcijsko brizgo za telo brizge tako, da je igla obrnjena stran od vas. (*Slika 8a*)
- Odstranite pokrovček igle tako, da ga potegnete naravnost z nje. (*Slika 8b*)

*Slika 8*

*a*



*b*



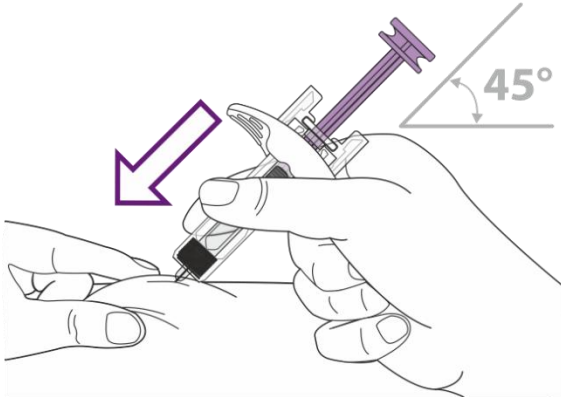
- Na koncu igle se lahko pojavi kapljica tekočine. To je normalno.
- **Pazite**, da se z iglo ničesar ne dotaknete.
- **Ne iztiskajte** zračnih mehurčkov iz injekcijske brizge.
- **Ne nameščajte** pokrovčka igle nazaj na injekcijsko brizgo.

#### 5. Injicirajte zdravilo Benlysta in preglejte

## Zabodite iglo

- Držite injekcijsko brizgo v eni roki.
- S prosto roko rahlo stisnite kožo okrog mesta injiciranja. (Slika 9)
- Celotno iglo z rahlim sunkom zabodite v stisnjeno kožo pod srednjim naklonom (kot  $45^\circ$ ).

Slika 9

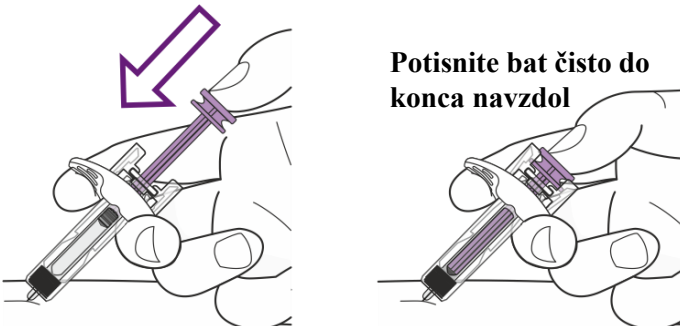


- Ko je igla povsem zabodena, izpustite stisnjeno kožo.

## Dokončajte injiciranje

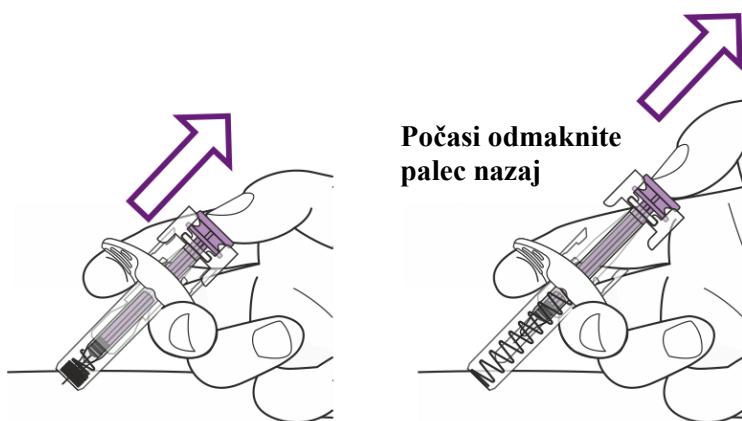
- Potisnite bat do konca navzdol, dokler ni injicirana vsa raztopina. (Slika 10)

Slika 10



Medtem ko brizgo še držite, počasi odmaknite palec, tako da se bo bat lahko dvignil (Slika 11). Igla se bo samodejno dvignila v ščitnik igle.

*Slika 11*



### Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja je lahko majhna količina krvi.

- Če je potrebno, pritisnite kosem vate ali zloženec gaze na mesto injiciranja.
- **Ne drgnite** mesta injiciranja.

## 6. Zavržite uporabljeno injekcijsko brizgo

### Uporabljeno injekcijsko brizgo zavržite

- Uporabljeno injekcijsko brizgo in pokrovček igle zavržite v vsebnik z dobro prilegajočim se pokrovom.
- Zdravnika ali farmacevta vprašajte, kako pravilno zavreči uporabljeno injekcijsko brizgo ali vsebnik z uporabljenimi brizgami.
- Uporabljene injekcijske brizge ali vsebnika z uporabljenimi brizgami **ne smete** reciklirati ali odvreči med gospodinjske odpadke.

## Navodilo za uporabo

### **Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje belimumab**

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta
3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Benlysta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Benlysta in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Benlysta v obliki infuzije je zdravilo za zdravljenje lupusa** (sistemskega eritematoznega lupusa, SLE) pri odraslih in otrocih (starih 5 let in več), pri katerih je bolezen kljub standardnemu zdravljenju še vedno zelo aktivna. Zdravilo Benlysta se v kombinaciji z drugimi zdravili uporablja tudi za zdravljenje odraslih (starih 18 let in več) z aktivnim lupusnim nefritisom (z lupusom povezano vnetje ledvic).

Lupus je bolezen imunskega sistema (sistema, ki premaguje okužbe), pri kateri imunski sistem napade vaše lastne celice in tkiva ter povzroči vnetje in okvaro organov. Prizadene lahko skoraj vsak organ v telesu in domnevno je v njegov nastanek vpletena vrsta belih krvnih celic, ki jih imenujemo *celice B*.

Zdravilo Benlysta vsebuje **belimumab** (*monoklonsko protitelo*). V krvi zmanjša število celic B, ker blokira delovanje BlyS. BlyS je beljakovina, ki pomaga celicam B živeti dlje in je v veliki koncentraciji prisotna pri osebah z lupusom.

Dobili boste tako zdravilo Benlysta kot svoja običajna zdravila proti lupusu.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Benlysta**

##### **Zdravila Benlysta ne smete dobiti**

- če ste **alergični** na belimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).

➔ Če bi to lahko veljalo za vas, se **posvetujte z zdravnikom**.

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Benlysta, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Če imate trenutno prisotno ali kakšno kronično **okužbo**, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe (glejte poglavje 4). Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Če **načrtujete cepljenje ali ste bili cepljeni pred kratkim** (v zadnjih 30 dneh). Tik pred zdravljenjem z zdravilom Benlysta in med zdravljenjem z njim se ne sme uporabljati določenih cepiv.
- Če vam lupus **prizadene živčevje**.
- Če ste **HIV pozitivni** ali imate **majhno koncentracijo imunoglobulinov**.
- Če imate ali ste imeli **hepatitis B** ali **C**.
- Če imate **presajen organ** ali ste imeli **presaditev kostnega mozga** ali **matičnih celic**.
- Če ste kdaj imeli **raka**.
- Če se je pri vas kadar koli pojavil **hud kožni izpuščaj** ali **luščenje kože**, **mehurji** in/ali **razjede v ustih** po uporabi zdravila Benlysta.

➔ **Zdravniku morate povedati**, če bi kaj od tega lahko veljalo za vas.

## Depresija in samomor

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora vključno s samomorom. Obvestite zdravnika, če imate v svoji anamnezi katerega od teh stanj. Če se vam kadarkoli pojavijo novi ali poslabšani simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici**

Če ste depresivni ali razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru, bi morda bilo koristno, da poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere to navodilo za uporabo. Lahko ga prosite, da vam pove, če je zaskrbljen zaradi sprememb v vašem razpoloženju ali vedenju.

## Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi.

➔ **Prenehajte jemati zdravilo Benlysta in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4.**

## Bodite pozorni na pomembne simptome

Ljudje, ki uporabljajo zdravila z delovanjem na imunski sistem, imajo lahko večje tveganje za okužbe, vključno z redko, toda resno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

➔ **Preberite informacije pod naslovom "Večje tveganje za okužbo možganov" v 4. poglavju tega navodila.**

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila, mora vaš zdravnik zabeležiti številko serije zdravila Benlysta v vaš zdravstveni karton. Priporočljivo je, da si to informacijo zapišete tudi vi, v primeru, da vas bodo kdaj povprašali po njih.

## Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri:

- otrocih s SLE, mlajših od 5 let,
- otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) z aktivnim lupusnim nefritisom.

## Druga zdravila in zdravilo Benlysta

**Obvestite zdravnika**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika obvestiti, če se zdravite z zdravili, ki vplivajo na imunski sistem, vključno s katerim koli zdravilom, ki vpliva na celice B (za zdravljenje raka ali vnetnih bolezni)

Uporaba takšnih zdravil v kombinaciji z zdravilom Benlysta lahko zmanjša učinkovitost imunskega sistema. To vam lahko poveča tveganje za resno okužbo.

### **Nosečnost in dojenje**

#### **Kontracepcija pri ženskah, ki bi lahko zanosile**

- Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Benlysta in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati **učinkovito kontracepcijsko zaščito**.

### **Nosečnost**

**Zdravilo Benlysta ponavadi ni priporočljivo, če ste noseči.**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Benlysta.
- Zdravniku morate povedati, **če med zdravljenjem z zdravilom Benlysta zanosite**.

### **Dojenje**

**Zdravniku morate povedati, če dojite.** Zdravilo Benlysta verjetno prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali naj med obdobjem dojenja prenehate zdravljenje z zdravilom Benlysta ali naj prenehate dojit.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Benlysta ima lahko možne neželene učinke, ki lahko zmanjšajo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

#### **Zdravilo Benlysta vsebuje polisorbata 80**

*Benlysta 120 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:* To zdravilo vsebuje 0,6 mg polisorbata 80 v vsaki viali.

*Benlysta 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:* To zdravilo vsebuje 2,0 mg polisorbata 80 v vsaki viali.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakršne koli znane alergije.

#### **Zdravilo Benlysta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa se zdravilo Benlysta zmeša z raztopino, ki vsebuje natrij, preden se da vam ali vašemu otroku. Posvetujte se z zdravnikom, če imate vi ali vaš otrok omejen vnos natrija.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Benlysta**

Medicinska sestra ali zdravnik vam bo dal zdravilo Benlysta kapalno v veno (*intravenska infuzija*) v obdobju ene ure.

#### **Odrasli in otroci (stari 5 let in več)**

Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek na podlagi vaše telesne mase. Priporočeni odmerek je 10 mg na kilogram (kg) telesne mase.

Zdravilo Benlysta se ponavadi uporablja tako, da ga dobite prvi dan zdravljenja ter nato čez 14 in čez 28 dni. Pozneje se zdravilo ponavadi daje enkrat na 4 tedne.

#### **Zdravila, uporabljena pred infundiranjem**

Zdravnik se lahko odloči in vam pred uporabo zdravila Benlysta da zdravila, ki pomagajo zmanjšati infuzijske reakcije. Med takšnimi so zdravila, imenovana antihistaminiki, in zdravila za preprečevanje visoke telesne temperature. Natančno vas bodo nadzirali; če bi se vam pojavila kakšna reakcija, jo bodo zdravili.

#### **Zaključek zdravljenja z zdravilom Benlysta**

Zdravnik bo presodil, ali morate nehati dobivati zdravilo Benlysta.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Prenehajte uporabljati zdravilo Benlysta in takoj poiščite zdravniško pomoč**, če opazite katerega od naslednjih simptomov hude kožne reakcije:

- rdečkaste lise na telesu, lise so v obliki tarče ali kroga, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh hudih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). O teh neželenih učinkih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Alergijske reakcije – Nemudoma poiščite zdravniško pomoč**

Zdravilo Benlysta lahko povzroči reakcijo na injiciranje ali alergijsko (*preobčutljivostno*) reakcijo. To so pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Občasno so lahko hudi (občasni neželeni učinki, pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov ) ter so lahko smrtno nevarne. Te reakcije so verjetnejše na dan, ko zdravilo Benlysta prejmete prvič ali drugič, lahko pa so tudi zapoznele in se pojavijo nekaj dni kasneje.

**Če se vam pojavi kateri koli od naslednjih simptomov alergijske ali z injiciranjem povezane reakcije, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice:**

- oteklost obraza, ustnic, ust ali jezika,
- piskajoče dihanje, težave z dihanjem ali kratka sapa,
- izpuščaj,
- srbeče, dvignjene bulice ali koprivnica.

Redkeje se lahko pojavijo tudi manj hude, zapoznele reakcije na zdravilo Benlysta, po navadi od 5 do 10 dni po injiciranju. Med takšnimi so izpuščaj, občutek slabosti, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol ali oteklost obraza.

**Če se vam pojavijo ti simptomi, še zlasti, če se vam pojavita dva ali več skupaj:**

➔ **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

#### **Okužbe**

Zdravilo Benlysta vam lahko poveča verjetnost, da zbolite za okužbami, vključno z okužbami sečil in dihal, mlajši otroci so lahko izpostavljeni večjemu tveganju. Okužbe so zelo pogoste in se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Nekatere okužbe so lahko hude in lahko v občasnih primerih povzročijo smrt.

**Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov okužbe:**

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica,
- kašelj, težave z dihanjem,
- driska, bruhanje,

- pekoč občutek pri uriniranju; pogosto uriniranje,
  - topla, rdeča ali boleča koža ali rane po telesu.
- ➔ **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

### **Depresija in samomor**

Med zdravljenjem z zdravilom Benlysta so poročali o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora. Depresija se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov, samomorilne misli in poskusi samomora pa se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov. Če ste depresivni, razmišljate o samopoškodovanju ali imate druge stisko povzročujoče misli oziroma če ste depresivni in opazite slabše počutje ali se vam pojavijo novi simptomi:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.**

### **Večje tveganje za okužbo možganov**

Zdravila, kot je zdravilo Benlysta, ki vam oslabijo imunski sistem, lahko povečajo tveganje, da zbolite za redko, toda smrtno nevarno okužbo možganov, imenovano *progresivna multifokalna levkoencefalopatija* (PML).

### **Med simptomi PML so:**

- izguba spomina,
  - težave pri razmišljanju,
  - težave pri govorjenju ali hoji,
  - izguba vida.
- ➔ **Nemudoma obvestite zdravnika**, če imate katerega od teh simptomov, ali če imate podobne težave, ki trajajo nekaj dni.

Če ste te simptome imeli, že preden ste začeli zdravljenje z zdravilom Benlysta:

➔ **Zdravnika nemudoma obvestite**, če opazite kakršno koli spremembo teh simptomov.

### **Drugi možni neželeni učinki:**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- bakterijske okužbe (*glejte poglavje »Infekcije« zgoraj*).

#### **Pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

- visoka telesna temperatura,
- srbeč, izbokli izpuščaj (koprivnica), kožni izpuščaj,
- majhno število belih krvnih celic (razvidno iz krvnih preiskav),
- okužba nosu, žrela ali želodca,
- bolečine v dlaneh ali stopalih,
- migrena,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje), driska.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Benlysta**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP oz. Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Benlysta**

- Učinkovina je belimumab.  
Ena 5-ml viala vsebuje 120 mg belimumaba.  
Ena 20-ml viala vsebuje 400 mg belimumaba.  
Po rekonstituciji ml raztopine vsebuje 80 mg belimumaba.
- Druge sestavine zdravila so monohidrat citronske kisline (E330), natrijev citrat (E331), saharoza in polisorbata 80 (E 433). Glejte poglavje 2 za nadaljnje informacije glede vsebnosti polisorbata 80 in natrija.

### **Izgled zdravila Benlysta in vsebina pakiranja**

Zdravilo Benlysta je na voljo kot bel do skoraj bel prašek za raztopino za infundiranje v stekleni viali s silikoniziranim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemno zaporko.

V enem pakiranju je 1 viala.

### **Imetnik dovoljenja za promet**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>

<-----

-

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### ***Navodila za uporabo in ravnanje – pripravo, redčenje in dajanje***

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### **1) Rekonstitucija zdravila Benlysta**

Rekonstitucija in redčenje morata biti opravljena v aseptičnih pogojih.

Vialo pustite 10 do 15 minut, da se ogreje na sobno temperaturo (15 °C do 25 °C).

Za prebadanje zamaška viala za rekonstitucijo in redčenje se priporoča uporaba injekcijske igle, velikosti 21-25 G.

**OPOZORILO: 5-ml in 20-ml viala je treba pripraviti z različnimi količinami vehikla, glejte spodaj:**

##### **120-mg viala**

120-mg vialo zdravila Benlysta za enkratno uporabo je treba pripraviti z 1,5 ml vode za injekcije, tako da je končna koncentracija belimumaba 80 mg/ml.

##### **400-mg viala**

400-mg vialo zdravila Benlysta za enkratno uporabo je treba pripraviti s 4,8 ml vode za injekcije, tako da je končna koncentracija belimumaba 80 mg/ml.

| <b>Količina zdravila Benlysta</b> | <b>Velikost viala</b> | <b>Količina vehikla</b> | <b>Končna koncentracija</b> |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>120 mg</b>                     | 5 ml                  | 1,5 ml                  | 80 mg/ml                    |
| <b>400 mg</b>                     | 20 ml                 | 4,8 ml                  | 80 mg/ml                    |

Curek vode za injekcije usmerite v steno viala, da bo čim manj penjenja. Vialo nežno vrtite 60 sekund. Med pripravo vialo pustite na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in jo vsakih 5 minut za 60 sekund nežno vrtite, dokler se prašek ne raztopi. **Ne pretresajte.** Rekonstitucija je praviloma dokončana v 10 do 15 minutah po dodatku vode, vendar lahko traja do 30 minut. Pripravljeno raztopino zaščitite pred sončno svetlobo.

Če za pripravo zdravila Benlysta uporabljate mehanično napravo za pripravo, njena hitrost ne sme preseči 500 obratov na minuto, viala pa se ne sme vrteti več kot 30 minut.

#### **2) Pred redčenjem zdravila Benlysta**

Ko je rekonstitucija končana, mora biti raztopina opalescentna, brezbarvna do blede rumena in brez delcev. Majhni zračni mehurčki pa so pričakovani in sprejemljivi.

##### **120 mg viala**

Po rekonstituciji je mogoče iz ene 5-ml viala potegniti volumen 1,5 ml (to ustreza 120 mg belimumaba).

##### **400 mg viala**

Po rekonstituciji je mogoče iz ene 20-ml viala potegniti volumen 5 ml (to ustreza 400 mg belimumaba).

### **3) Kako razredčiti raztopino za infundiranje**

Pripravljeno zdravilo je treba razredčiti do 250 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za infundiranje. Za bolnike s telesno maso manjšo ali enako 40 kg je treba razmisliti o uporabi vreče s 100 ml teh vehiklov, pod pogojem, da koncentracija belimumaba v vrečki ne presega 4 mg/ml.

### **5 % intravenske raztopine glukoze niso kompatibilne z zdravilom Benlysta in se jih ne sme uporabljati.**

Iz 250-ml (ali 100-ml) vrečke ali steklenice 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopine natrijevega klorida ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje izlecite in zavržite količino, ki je enaka količini pripravljene raztopine zdravila Benlysta, potrebni za bolnikov odmerek. Potem dodajte potrebno količino pripravljene raztopine zdravila Benlysta v infuzijsko vrečko ali steklenico. Nežno obračajte vrečko ali steklenico, da boste premešali raztopino. Vso neporabljeno raztopino v vialah je treba zavreči.

Raztopino zdravila Benlysta je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite kakšne delce ali obarvanje, morate raztopino zavreči.

Če pripravljena raztopina ni uporabljena takoj, jo je treba zaščititi pred neposredno sončno svetlobo in shraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Raztopine, razredčene z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za infundiranje, so lahko shranjene pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Celotni čas od priprave zdravila Benlysta do konca infundiranja ne sme preseči 8 ur.

### **4) Dajanje razredčene raztopine**

Zdravilo Benlysta je treba infundirati v obdobju 1 ure.

Zdravila Benlysta se ne sme infundirati sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili. Ugotovljenih ni nobenih inkompatibilnosti med zdravilom Benlysta in polivinilkloridom ali poliolefinom.

-----