

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Belimumabum je lidská monoklonální protilátka IgG1 $\lambda$  produkovaná buněčnou linií savčích buněk (NS0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

Podávání přípravku Benlysta může vyvolat závažné nebo život ohrožující hypersenzitivní reakce a reakce na infuzi. Několik hodin po podání infuze byl u pacientů hlášen vývoj příznaků akutní hypersenzitivity. Byly zaznamenány rekurentní klinicky závažné reakce po příslušném úvodním zaléčení příznaků (viz body 4.4 a 4.8). Proto je třeba přípravek Benlysta podávat v prostředí, kde je vybavení ke zvládnutí takových reakcí okamžitě k dispozici. Vzhledem k riziku opožděného nástupu hypersenzitivních reakcí by měli pacienti setrvat pod lékařským dohledem po delší dobu (po dobu několika hodin) po podání alespoň dvou prvních infuzí.

Pacienti léčení přípravkem Benlysta by si měli být vědomi možného rizika závažných nebo život ohrožujících hypersenzitivních reakcí a jejich možného opožděného nástupu. Příbalová informace má být pacientovi poskytnuta při každém podání přípravku Benlysta (viz bod 4.4).

### Dávkování

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

Doporučené dávkovací schéma je 10 mg/kg přípravku Benlysta ve dnech 0, 14 a 28 a poté ve 4týdenních intervalech. Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit. Pokud po 6 měsících léčby nedojde ke zlepšení kontroly onemocnění, je třeba zvážit přerušeni léčby přípravkem Benlysta.

### Přechod z intravenózního na subkutánní podání

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

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta u starších pacientů nebyly stanoveny.

Údaje od pacientů  $\geq 65$  let jsou omezené na  $< 1,8$  % hodnocené populace. Proto se užití přípravku Benlysta u starších pacientů nedoporučuje, pokud očekávaný prospěch z léčby nepřeváží možná rizika. Pokud se podávání přípravku Benlysta starším pacientům považuje za nezbytné, není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatriká populace*

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta u dětí a dospívajících (mladších než 18 let) nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

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

Přípravek Benlysta se podává pomocí infuze po dobu 1 hodiny.

Přípravek Benlysta se nesmí podávat formou intravenózního bolusu.

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

#### Společné užití s léčbou cílenou na B-lymfocyty nebo cyklofosfamidem

Přípravek Benlysta nebyl hodnocen v kombinaci s další léčbou cílenou na B-lymfocyty ani intravenózně podávaným cyklofosfamidem. Pokud je přípravek Benlysta podáván společně s další léčbou cílenou na B-lymfocyty nebo cyklofosfamidem, je třeba postupovat s opatrností.

#### Reakce na infuzi a hypersenzitivita

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

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

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

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

#### Infekce

Mechanismus účinku belimumabu může zvyšovat riziko rozvoje infekcí, včetně oportunních infekcí. U pacientů se SLE léčených imunosupresivní terapií včetně belimumabu byly hlášeny závažné infekce, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Při rozhodování, zda použít přípravek Benlysta u pacientů se závažnými nebo chronickými infekcemi nebo s anamnézou rekurentní infekce, má lékař postupovat s opatrností. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji infekce během léčby přípravkem Benlysta,

mají být pečlivě sledováni a má být pečlivě zváženo přerušení imunosupresivní léčby včetně léčby belimumabem až do zvládnutí infekce. Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.

### Progresivní multifokální leukoencefalopatie

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

### Imunizace

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

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

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

### Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

### Obsah sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Benlysta a po dobu nejméně 4 měsíců od ukončení léčby užívat účinnou antikoncepci.

## Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se užití přípravku Benlysta u těhotných žen. Žádné formální studie nebyly provedeny. Kromě očekávaného farmakologického účinku, tj. snížení počtu B-lymfocytů, neukazovaly studie na zvířatech u opic na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Benlysta se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod.

## Kojení

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

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost belimumabu u pacientů se SLE byla hodnocena ve 3 placebem kontrolovaných studiích s intravenózním podáním a 1 placebem kontrolované studii se subkutánním podáním.

Údaje popsané v tabulce níže odrážejí expozici 674 pacientů se SLE přípravku Benlysta (10 mg/kg podávanému intravenózně po dobu 1 hodiny ve dnech 0, 14, 28 a poté každých 28 dní po dobu až 52 týdnů), včetně 472 pacientů, kteří podstoupili expozici po dobu alespoň 52 týdnů, a 556 pacientů vystavených expozici subkutánnímu podání přípravku Benlysta 200 mg jednou týdně po dobu až 52 týdnů. Níže uvedené bezpečnostní údaje zahrnují u některých pacientů i údaje po 52. týdnu. Jsou zahrnuty i údaje z post-marketingových hlášení.

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

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 87 % pacientů léčených přípravkem Benlysta a 90 % pacientů léčených placebem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 5$  % pacientů se SLE léčených

přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem  $\geq 1\%$  vyšším než u placeba) byly virové infekce horních cest dýchacích, bronchitida a průjem. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl 7 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Benlysta a 8 % u pacientů léčených placebem.

#### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

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

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek (účinky)
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální infekce, např. bronchitida, infekce močových cest
	Časté	Virová gastroenteritida, faryngitida, nazofaryngitida, virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce*
	Méně časté	Anafylaktická reakce
	Vzácné	Reakce opožděného typu, neakutní hypersenzitivní reakce
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Reakce v místě vpichu**
	Méně časté	Angioedém, kopřivka, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a poruchy pojivové tkáň	Časté	Bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí*, pyrexie

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

\*\* Týká se pouze subkutánního podání.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedená data jsou shromážděna z klinických studií s intravenózním podáním (pouze intravenózní dávka 10 mg/kg) a klinických studií se subkutánním podáním.

*Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí a hypersenzitivita:* Systémové reakce související

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

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

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

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

*Psychiatrické poruchy:* Incidence deprese, hlášené jako nežádoucí účinek, byla 3 % v obou skupinách, jak s přípravkem Benlysta tak s placebem.

*Gastrointestinální poruchy:* U obézních pacientů [Body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>] léčených intravenózně podávaným přípravkem Benlysta byl hlášený vyšší výskyt nauzey, zvracení a průjmu ve srovnání s placebem a ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností (BMI ≥ 18,5 až ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Žádný z těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků u obézních pacientů nebyl závažný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA26

#### Mechanismus účinku

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

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

### Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

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

### Imunogenicita

Citlivost testu na neutralizační protilátky a nespecifické protilátky proti léku (ADA, anti-drug antibody) je limitovaná přítomností léčivé látky ve shromážděných vzorcích. Skutečný výskyt neutralizačních protilátek a nespecifických protilátek proti léku ve studijní populaci proto není znám. Ve dvou studiích fáze III byli na přetrvávající přítomnost protilátek proti belimumabu testováni pozitivně 4 pacienti z 563 (0,7 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg a 27 pacientů z 559 (4,8 %) ve skupině dostávající dávku 1 mg/kg.

Mezi subjekty ve studiích fáze III, u kterých přetrvávala pozitivita protilátek, prodělal infuzní reakci v den podání dávky 1 subjekt z 10 (10 %) ve skupině s placebem, 2 subjekty z 27 (7 %) ve skupině s dávkou 1 mg/kg a 1 subjekt ze 4 (25 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg. Všechny tyto reakce na infuzi byly nezávažné, nebo mírně a středně závažné. U několika pacientů s ADA byly hlášeny závažné/těžké nežádoucí účinky. Výskyt infuzních reakcí mezi subjekty s přetrvávající pozitivitou protilátek byl srovnatelný s výskytem u ADA negativních pacientů: 75/552 (14 %) ve skupině s placebem, 78/523 (15 %) ve skupině s dávkou 1 mg/kg a 83/559 (15 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg.



## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Intravenózní infuze*

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabulka 1: Výskyt odpovědi v 52. týdnu**

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

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

\* všichni pacienti dostávali standardní léčbu

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

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

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

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

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

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

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

\* Mezi pacienty s výchozí dávkou prednisonu > 7,5 mg/den

### Věk a rasa

Do kontrolovaných klinických studií bylo zařazeno příliš málo pacientů ve věku 65 let a starších nebo pacientů černé rasy/afroameričanů, aby bylo možné učinit smysluplný závěr týkající se účinků věku a rasy na klinické výsledky.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Benlysta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace se SLE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

*Pediatrická populace:* U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

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

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

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

### Tělesná hmotnost/Index tělesné hmotnosti (BMI):

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

#### Přechod z intravenózního na subkutánní podání

U pacientů se SLE, převáděných z intravenózního podání 10 mg/kg každé 4 týdny na subkutánní podání 200 mg týdně, s 1-4týdenním přechodným intervalem, se koncentrace belimumabu v séru v době podání první subkutánní dávky blížila eventuální koncentraci v rovnovážném stavu při subkutánním podání (viz bod 4.2).

Na základě simulací s populačními PK parametry byla průměrná koncentrace belimumabu v rovnovážném stavu při subkutánním podání 200 mg týdně podobná jako při podání 10 mg/kg intravenózně každé 4 týdny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny citronové (E330)  
Natrium-citrát (E331)

Sacharóza  
Polysorbát 80

## 6.2 Inkompatibility

Benlysta není kompatibilní s 5% glukózou.

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

## 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička  
5 let

### Rekonstituovaný roztok

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

### Rekonstituovaný a naředěný roztok pro infuzi

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

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

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

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

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička

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

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Příprava 120 mg roztoku pro infuzi

#### *Rekonstituce*

Rekonstituci i ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

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

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

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

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

Rekonstituovaný roztok chraňte před slunečním světlem.

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

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

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

#### *Ředění*

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

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

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

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

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

#### Příprava 400 mg roztoku pro infuzi

##### *Rekonstituce*

Rekonstituci i ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

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

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

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

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

Rekonstituovaný roztok chraňte před slunečním světlem.

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

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

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

### *Ředění*

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

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

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

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

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

### Způsob podání

Přípravek Benlysta se podává infuzí po dobu 1 hodiny.

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

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

### Likvidace

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



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/700/001 1 injekční lahvička 120 mg  
EU/1/11/700/002 1 injekční lahvička 400 mg

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 11. 2018

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