▼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 120 mg belimumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 80 mg belimumabu.

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 80 mg belimumabu.

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1λ 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 pacientů ve věku 5 let a starších 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).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Benlysta zahajuje a dohlíží na ni kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě SLE. Infuzi přípravku Benlysta 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).

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

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

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

Přechod z intravenózního na subkutánní podání

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

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

Zvláštní populace

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

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

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

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

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

Lupusová nefritida
Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta u dětí a dospívajících do 18 let s těžkou aktivní lupusovou nefritidou 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

Sledovatelnost

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

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

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

Společné užití s léčbou cílenou na B-lymfocyty

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

Reakce na infuzi a hypersenzitivita

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

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

V klinických studiích se závažné reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce objevovaly přibližně u 0,9 % dospělých pacientů a zahrnovaly anafylaktickou reakci, bradykardii, hypotenzi, angioedém a dyspnoi. Reakce na infuzi se objevovaly častěji během prvních dvou infuzí a měly tendenci ke zmírňování během následujících infuzí (viz bod 4.8). Několik hodin po podání infuze byl u pacientů hlášen vývoj příznaků akutní hypersenzitivity. Byly zaznamenány rekurentní klinicky závažné reakce po příslušném úvodním zaléčení příznaků (viz body 4.2 a 4.8). Proto 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 u dospělých a dětí s lupusem, včetně oportunních infekcí, a u mladších dětí může být riziko vyšší. V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt závažných infekcí stejný napříč skupinami, kde se podával přípravek Benlysta i ve skupinách s placebem; avšak ve srovnání s placebem se u pacientů užívajících přípravek Benlysta častěji vyskytovaly fatální infekce (např. pneumonie a sepse) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Benlysta je třeba zvážit očkování proti pneumokokům. Léčba přípravkem Benlysta nemá být zahájena u pacientů s aktivními závažnými infekcemi (včetně závažných chronických infekcí). Při rozhodování, zda použít přípravek Benlysta u pacientů s anamnézou rekurentní infekce, má lékař postupovat s opatrností a pečlivě posoudit, zda očekávaný přínos léčby převáží možná rizika. Lékaři mají doporučit pacientům, aby při vzniku infekcí kontaktovali zdravotnické zařízení. 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 přípravkem Benlysta až do zvládnutí infekce. Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.

Deprese a sebevražednost

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

Závažné kožní reakce

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Lékaři musí zvláště pozorně sledovat příznaky ukazující na PML, kterých si pacient nemusí

všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické symptomy a příznaky). Pacienta je třeba monitorovat z hlediska možného výskytu těchto nových příznaků nebo jejich zhoršení a pokud se vyskytnou, je nutno odeslat pacienta k neurologovi, aby použil správné diagnostické metody pro PML dle klinické indikace. Je-li podezření na PML, je nutno přerušit podávání imunosupresivní léčby, včetně přípravku Benlysta, dokud není PML vyloučena. Pokud se PML potvrdí, musí být imunosupresivní léčba, včetně přípravku Benlysta, přerušena.

Imunizace

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

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

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

Kojení

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

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

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

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

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

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

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

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

[1] Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.
[2] „Hypersenzitivní reakce“ pokrývají skupinu pojmů včetně anafylaxe a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně hypotenze, angioedému, kopřivky nebo jiné vyrážky, svědění a dyspnoe. „Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí“ pokrývají skupinu pojmů a mohou se manifestovat širokým spektrem příznaků, včetně bradykardie, myalgie, bolesti hlavy, vyrážky, kopřivky, pyrexie,

hypotenze, hypertenze, závrati a arthralgie. Vzhledem k překrývání subjektivních a objektivních příznaků není možné ve všech případech přesně rozlišit hypersenzitivní reakce a systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.
[3] Týká se pouze subkutánního podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

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

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

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

V kontrolované postmarketingové studii SLE byly závažné psychiatrické nežádoucí účinky hlášeny u 1,0 % (20/2 002) pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 0,3 % (6/2 001) pacientů dostávajících placebo.

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na 52týdenních bezpečnostních údajích z placebem kontrolované studie, v níž 53 pacientů (ve věku 6 až 17 let) se SLE dostávalo přípravek Benlysta (10 mg/kg intravenózně ve dnech 0, 14 a 28 a poté každých 28 dní spolu se současnou léčbou). U pediatrické populace ve věku 12 let a starší (n = 43) nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. Údaje o bezpečnosti u dětí mladších 12 let (n = 10) jsou omezené.

Infekce
Skupina ve věku 5 až 11 let: byly hlášené infekce u 8/10 pacientů užívajících přípravek Benlysta a u 3/3 pacientů užívajících placebo a závažné infekce byly hlášené u 1/10 pacientů užívajících přípravek Benlysta a u 2/3 pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).
Skupina ve věku 12 až 17 let: byly hlášené infekce u 22/43 pacientů užívajících přípravek Benlysta a u 25/37 pacientů užívajících placebo a závažné infekce byly hlášené u 3/43 pacientů užívajících přípravek Benlysta a u 3/37 pacientů užívajících placebo. V otevřené prodloužené fázi došlo k fatální infekci u pacienta, který užíval přípravek Benlysta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

U člověka po podání dvou dávek až 20 mg/kg 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: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG04

Mechanismus účinku

Belimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1λ, specifická pro solubilní aktivační protein lidských B-lymfocytů (BLyS, rovněž nazývaný BAFF a TNFSF13B). Belimumab blokuje vazbu solubilního BLyS, faktoru přežití B-lymfocytů, na jeho receptory na B-lymfocytech. Belimumab se neváže na B-lymfocyty přímo, ale prostřednictvím vazby BLyS inhibuje přežití B-lymfocytů, včetně autoreaktivních B-lymfocytů a snižuje diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky produkující imunoglobuliny.

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

Farmakodynamické účinky

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

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

U pacientů se SLE s nízkými hladinami komplementu byla normalizace C3 a C4 do 52. týdne 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 = NS, 0,46).

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

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

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

Imunogenita

Citlivost testu na neutralizační protilátky a nespecifické protilátky proti léku (ADA, anti-drug antibody) je limitovaná přítomností léčivé látky ve shromážděných vzorcích. Skutečný výskyt neutralizačních protilátek a nespecifických protilátek proti léku ve studijní populaci proto není znám. Ve dvou studiích SLE fáze III u dospělých byli na přetrvávající přítomnost protilátek proti belimumabu testováni pozitivně 4 pacienti z 563 (0,7 %) ve skupině s dávkou 10 mg/kg a 27 pacientů z 559 (4,8 %) ve skupině dostávající dávku 1 mg/kg. Mezi subjekty ve studiích SLE fáze III, u kterých přetrvávala pozitivita protilátek, prodělal infuzní reakci v den podání dávky 1 subjekt z 10 (10 %) ve skupině s placebem, 2 subjekty z 27 (7 %) ve skupině s dávkou 1 mg/kg 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.

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

SLE

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

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

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

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

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

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

- ≥ 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

	BLISS-76		**BLISS-52**		**BLISS-76 a BLISS-52 souhrnně**	
Odpověď	**Placebo[1] (n = 275)**	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 273)**	**Placebo[1] (n = 287)**	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 290)**	**Placebo[1] (n = 562)**	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 563)**
SLE responder index	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Pozorovaný rozdíl oproti placebu		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95% CI) oproti placebu		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Jednotlivé komponenty SLE responder index						
Procento pacientů se snížením v SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Procento pacientů bez zhoršení podle PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

[1] Všichni pacienti dostávali standardní léčbu.

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

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

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

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

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

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

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

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

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta v kombinaci s jedním cyklem rituximabu byla hodnocena ve 104týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (BLISS-BELIEVE) zahrnující 292 pacientů. Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů ve stavu kontroly onemocnění definovaným jako skóre SLEDAI-2K ≤ 2, dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu ≤ 5 mg/den v 52. týdnu. Toho bylo dosaženo u 19,4 % (n = 28/144) pacientů

léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem a u 16,7 % (n = 12/72) pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem (odds ratio 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Vyšší frekvence nežádoucích účinků (91,7 % vs. 87,5 %), závažných nežádoucích účinků (22,2 % vs. 13,9 %) a závažných infekcí (9,0 % vs. 2,8 %) byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Benlysta v kombinaci s rituximabem ve srovnání s pacienty léčenými přípravkem Benlysta v kombinaci s placebem.

Lupusová nefritida

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo dosažení primární účinné renální odpovědi (Primary Efficacy Renal Response – PERR) ve 104. týdnu, která byla definována jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: poměr proteinu/kreatininu v moči (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m^2 nebo absence poklesu eGFR o > 20 % oproti hodnotě před vzplanutím.

K hlavním sekundárním cílovým parametrům patřily:

- Dosažení úplné renální odpovědi (Complete Renal Response – CRR) definované jako odpověď ve 100. týdnu potvrzená opakovaným měřením ve 104. týdnu při dosažení těchto parametrů: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) a eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m^2 nebo absence poklesu eGFR o > 10 % oproti hodnotě před vzplanutím.
- Dosažení PERR v 52. týdnu
- Doba do renální příhody či souvisejícího úmrtí (renální příhoda je definována jako první příhoda ledvinového onemocnění v konečném stadiu, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zhoršení renálního postižení (definované jako zvýšená proteinurie a/nebo zhoršení funkce ledvin), nebo podání protokolem nepovolené léčby související s ledvinovým onemocněním).

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

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

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

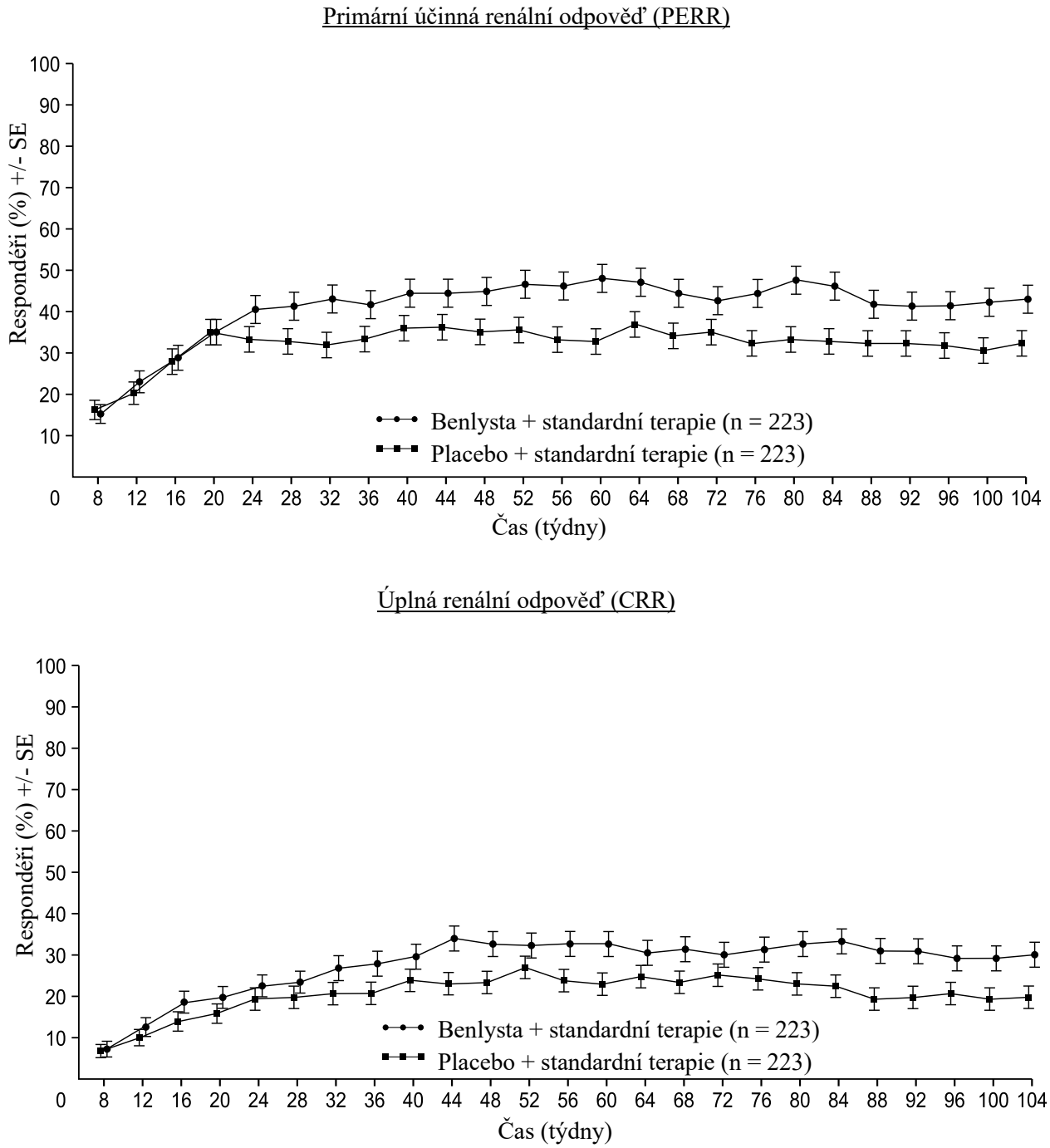
Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Pozorovaný rozdíl oproti placebu	Odds ratio (OR) / poměr rizik (HR) oproti placebu (95% CI)	p-hodnota
Respondéři dosahující PERR ve 104. týdnu[1]	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Složky PERR					
Poměr proteinu/kreatininu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

[1] Primární analýzou účinnosti bylo dosažení PERR ve 104. týdnu; do předem určené hierarchie testování bylo zahrnuto dosažení CRR ve 104. týdnu, PERR v 52. týdnu a doba do renální příhody nebo souvisejícího úmrtí.
[2] Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).
[3] Selhání léčby: Pacienti, kteří užívali protokolem nepovolené léky.

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

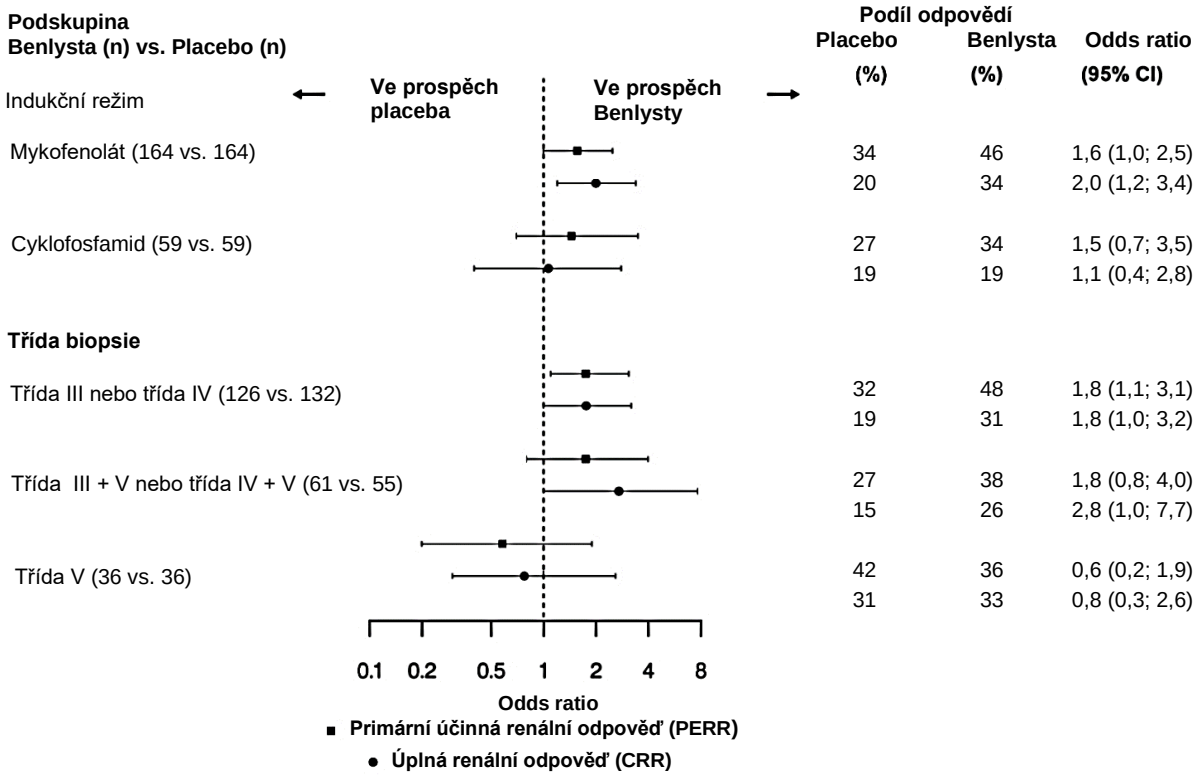
ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrval až do 104. týdne (Obrázek 1).

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



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

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



Věk a rasa

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta byly hodnoceny v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované 52týdenní studii (PLUTO) u 93 pediatrických pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií ACR. Pacienti měli aktivní onemocnění SLE definované jako SELENA-SLEDAI skóre ≥ 6 a pozitivní autoprotilátky při screeningu, jak je popsáno ve studiích u dospělých. Pacienti byli na stabilním léčebném režimu SLE (standardní péče) a měli podobná vstupní kritéria jako ve studiích s dospělými. Pacienti se závažnou aktivní lupusovou nefritidou, těžkou aktivní formou postižení CNS při lupusu, primární imunodeficiencí, deficitem IgA nebo akutní nebo chronickou infekcí vyžadující léčbu byli ze studie vyloučeni. Tato studie byla provedena v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Medián věku pacientů byl 15 let (rozmezí 6 až 17 let). Ve skupině pacientů ve věku 5 až 11 let (n = 13) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 13, ve skupině 12 až 17 let (n = 79) se skóre SELENA-SLEDAI pohybovalo od 4 do 20. Většina pacientů (94,6 %) byly ženy. Studie neposkytla statistické srovnání a veškeré údaje jsou popisné.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl SLE Responder Index (SRI) v 52. týdnu, jak je popsáno ve studiích u dospělých s intravenózním podáním. Ve skupině s přípravkem Benlysta dosáhl SRI odpovědi vyšší podíl pediatrických pacientů ve srovnání s placebem. Odpověď pro jednotlivé komponenty cílového parametru byla konzistentní se SRI (tabulka 4).

Tabulka 4: Podíl pediatrických odpovědí v 52. týdnu

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

[1] Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení pro kteroukoli ze složek (1 pro placebo).

Mezi pacienty se závažným vzplanutím byl medián dne ve studii, ve kterém došlo k vzplanutí, den 150 ve skupině s přípravkem Benlysta a den 113 ve skupině s placebem. Závažné vzplanutí bylo ve skupině s přípravkem Benlysta pozorováno u 17,0 % ve srovnání s 35,0 % ve skupině s placebem během 52. týdnů pozorování (pozorovaný rozdíl v léčbě = 18,0 %; hazard ratio = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). To bylo konzistentní s nálezy z klinických studií s intravenózním podáním u dospělých.

Při použití kritérií PRINTO/ACR (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria vykázal zlepšení vyšší podíl pediatrických pacientů léčených přípravkem Benlysta ve srovnání s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5: Podíl odpovědí podle PRINTO/ACR v 52. týdnu

	Podíl pacientů s alespoň 50% zlepšením jakýchkoli 2 z 5 komponent[1] a ne více než jedno zhoršení zbývajících o více než 30 %		**Podíl pacientů s alespoň 30% zlepšením jakýchkoli 3 z 5 komponent[1] a ne více než jedno zhoršení zbývajících o více než 30 %**	
	Placebo n = 40	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**	**Placebo n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**
Odpověď, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Pozorovaný rozdíl proti placebu		25,38		25,33
Odds ratio (95% CI) proti placebu		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

[1] Těchto pět komponent kritérií PRINTO/ACR představuje procentní změna v 52. týdnu v: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, skóre SELENA SLEDAI, 24hodinové proteinurii a skóre fyzických funkcí Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Studie lupusové nefritidy

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

Zvláštní populace

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

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

Porucha funkce ledvin: Žádné specifické studie hodnotící účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku belimumabu nebyly provedeny. Během klinického vývoje byl přípravek Benlysta hodnocen u pacientů se SLE a poruchou funkce ledvin (261 jedinců se středně těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu ≥ 30 a < 60 ml/min; 14 jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Snížení systémové clearance odhadnuté na základě populačního 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 (≥ 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

SLE
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.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Reprodukční studie byly provedeny s březími opicemi cynomolgus, které dostávaly belimumab v dávce 150 mg/kg 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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava 120 mg roztoku pro infuzi

Rekonstituce

Rekonstituci i ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

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

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

Jedna lahvička k jednorázovému použití obsahující 120 mg belimumabu se 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. Pro pacienty, jejichž tělesná hmotnost je nižší nebo rovna 40 kg, lze zvážit použití infuzních vaků se 100 ml tohoto rozpouštědla za předpokladu, že výsledná koncentrace belimumabu v infuzním vaku nepřesáhne 4 mg/ml.

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

Z 250ml (nebo 100ml) infuzního vaku nebo lahve 0,9% 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.

<u>Příprava 400 mg roztoku pro infuzi</u>

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 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 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 / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2025

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