

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ 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 200 mg injekční roztok v předplněném peru  
Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Předplněné pero

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

### Předplněná injekční stříkačka

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

Belimumab 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

Injekční roztok v předplněném peru (injekce).  
Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok s hodnotou pH 6.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Benlysta je určený jako přídatná léčba u dospělých pacientů s aktivním systémovým lupus erythematoses (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. První aplikaci subkutánní injekce se doporučuje provést pod dohledem zdravotnického pracovníka v prostředí, které je dostatečně vybaveno pro zvládnutí případné hypersenzitivní reakce. Zdravotnický pracovník musí zajistit řádné proškolení v technice subkutánního podání a poučení o známkách a příznacích hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Pacient si může aplikovat injekce sám, případně mu mohou být aplikovány pečovatelem, pokud zdravotnický pracovník usoudí, že je to vhodné.

## Dávkování

### *SLE*

Doporučená dávka je 200 mg jednou týdně, podaná subkutánně. Dávkování není závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 5.2). Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit. Pokud po 6 měsících léčby nedojde ke zlepšení kontroly onemocnění, je třeba zvážit přerušeni léčby přípravkem Benlysta.

### *Lupusová nefritida*

Doporučené dávkování pro pacienty, kteří zahajují léčbu aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta, je 400 mg (ve dvou 200mg injekcích) jednou týdně po dobu 4 týdnů a poté 200 mg jednou týdně. Doporučené dávkování pro pacienty pokračující v léčbě aktivní lupusové nefritidy přípravkem Benlysta je 200 mg jednou týdně. Přípravek Benlysta se má používat v kombinaci s kortikosteroidy a mykofenolátem či cyklofosfamidem jako indukční léčba nebo s mykofenolátem či azathioprinem jako udržovací léčba. Stav pacienta je třeba pravidelně hodnotit.

## Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, musí být podána co nejdříve. Poté mohou pacienti obnovit dávkování v obvyklém dni podání nebo zahájit nové týdenní schéma od data, kdy byla podána vynechaná dávka.

## Změna dne podání v týdnu

Pokud pacienti chtějí změnit den v týdnu určený pro aplikaci dávky, může být podána nová dávka v nově upřednostňovaném dni v týdnu. Poté má pacient pokračovat dle nového týdenního rozvrhu od tohoto dne, a to i v případě, že interval podávání může být dočasně kratší než týden.

## 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  $\geq 65$  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*

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta podaného subkutánně u dětí a dospívajících ( $< 18$  let) nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka smí být používány pouze k subkutánní injekci. Doporučená místa pro podání injekce jsou břicho nebo stehno. Při podávání injekcí ve stejné oblasti mají být pacienti upozorněni, aby používali pro každou injekci odlišné místo; injekce se nesmí aplikovat do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, červená nebo tvrdá. V případě podání 400mg dávky do stejného místa se doporučuje, aby místa vpichu každé ze dvou 200mg injekcí byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Komplexní informace k podání subkutánní injekce přípravku Benlysta v předplněném peru nebo předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

### **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 skupin pacientů a není doporučen u:

- těžkého aktivního postižení centrálního nervového systému při lupusu;
- 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

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.

#### Hypersenzitivita

Subkutánní nebo intravenózní podávání přípravku Benlysta může vést k hypersenzitivním reakcím, 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 dávek; avšak riziko by mělo být zváženo před každým podáním. Pacienti s anamnézou polyvalentní alergie na léčiva nebo s významnou hypersenzitivitou mohou mít zvýšené riziko. Bylo též pozorováno opakování klinicky významných reakcí po počáteční vhodné léčbě příznaků (viz body 4.2 a 4.8).

Pacienti mají být informováni o možných hypersenzitivních reakcích v den podání nebo několik dní po podání injekce a mají být informováni o možných známkách a příznacích a o možnosti jejich recidivy. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků. Pacient musí mít dostupnou příbalovou informaci. Byly pozorovány také opožděné hypersenzitivní reakce, které nebyly akutní a zahrnovaly příznaky, jako je vyrážka, nauzea, únava, myalgie, bolest hlavy a otok obličeje.

V intravenózních klinických studiích zahrnovaly závažné reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce anafylaktickou reakci, bradykardii, hypotenzi, angioedém a dyspnoi. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku přípravku Benlysta prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (bod 4.4).

## Infekce

Mechanismus účinku belimumabu může zvyšovat riziko rozvoje infekcí, včetně oportunních infekcí. 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.

## 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

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 ( $\geq 5$  % pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem  $\geq 1$  % 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.

##### 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 <sup>1</sup> | Velmi časté | Bakteriální infekce, např. bronchitida, infekce močových cest                                |
|                                  | Časté       | Virová gastroenteritida, faryngitida, nazofaryngitida, virová infekce horních cest dýchacích |

| Třída orgánových systémů                            | Frekvence  | Nežádoucí účinek (účinky)                                                 |
|-----------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému                 | Časté      | Leukopenie                                                                |
| Poruchy imunitního systému                          | Časté      | Hypersenzitivní reakce <sup>2</sup>                                       |
|                                                     | 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 tkáň                        | Časté      | Reakce v místě vpichu <sup>3</sup> , kopřivka, vyrážka                    |
|                                                     | Méně časté | Angioedém                                                                 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté      | Bolest končetin                                                           |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Časté      | Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí <sup>2</sup> , pyrexie |

<sup>1</sup> Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.

<sup>2</sup> „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 systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.

<sup>3</sup> 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.

Incidence systémových reakcí souvisejících s podáním injekce a hypersenzitivních reakcí, které se objevily během 3 dní po subkutánním podání, byla 7 % ve skupině dostávající přípravek Benlysta a 9 % ve skupině dostávající placebo. Klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s přípravkem Benlysta podaným subkutánně a vyžadující trvalé přerušení léčby byly hlášeny u 0,2 % pacientů používajících přípravek Benlysta a u žádného pacienta, jemuž bylo podáno placebo.

*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.

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 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 nevyklučovaly 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.

*Reakce v místě vpichu:* V subkutánní studii SLE byla frekvence reakcí v místě vpichu 6,1 % (34/556) u pacientů používajících přípravek Benlysta a 2,5 % (7/280) u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Tyto reakce v místě vpichu (nejčastěji bolest, erytém, hematom, pruritus a indurace) byly mírné až středně závažné. Většina nevyžadovala přerušení léčby.

#### 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 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

Střední hladiny IgG v 52. týdnu byly sníženy o 11 % u pacientů se SLE používajících přípravek Benlysta ve srovnání se zvýšením o 0,7 % u pacientů dostávajících placebo.

U pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby byly střední hladiny protilátek anti-dsDNA v 52. týdnu sníženy o 56 % u pacientů používajících přípravek Benlysta ve srovnání s 41 % u pacientů s placebem. U 18 % pacientů s anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby léčených přípravkem Benlysta došlo do 52. týdne ke konverzi na anti-dsDNA negativní, ve srovnání s 15 % pacientů dostávajících placebo.

U pacientů se SLE s nízkými hladinami komplementu byla normalizace C3 a C4 do 52. týdne pozorovaná u 42 % a 53 % pacientů dostávajících přípravek Benlysta a u 21 % a 20 % pacientů dostávajících placebo.

Přípravek Benlysta v 52. týdnu významně snížil cirkulující celkové, přechodné, naivní a SLE B buňky, stejně tak i plazmatické buňky. Snížení u naivních a přechodných B lymfocytů stejně jako u podskupiny SLE B buněk bylo pozorováno již dříve, v 8. týdnu. U paměťových buněk došlo zpočátku ke zvýšení a do 52. týdne k pomalému poklesu k výchozím hodnotám.

Odpověď B lymfocytů a IgG na dlouhodobou léčbu intravenózně podávaným přípravkem Benlysta byla hodnocena v nekontrolované prodloužené SLE 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.

### Imunogenita

Ve studii se subkutánním podáním, ve které byly testovány vzorky séra více než 550 pacientů se SLE, nebyly během subkutánní léčby belimumabem 200 mg nebo po ní detekovány žádné protilátky proti belimumabu. 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.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### SLE

##### *Subkutánní injekce*

Účinnost přípravku Benlysta podávaného subkutánně byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studii fáze III (HGS1006-C1115; BEL112341) u 836 pacientů s klinickou diagnózou SLE podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology. Vhodní pacienti měli aktivní SLE onemocnění, definované jako SELENA-SLEDAI skóre  $\geq 8$  a pozitivní výsledky testu na antinukleární protilátky (ANA nebo anti-dsDNA) při screeningovém vyšetření (titr ANA  $\geq 1:80$  a/nebo pozitivní anti dsDNA  $\geq 30$  jednotek/ml). Pacienti byli ve stabilním režimu léčby SLE (standardní péče), který sestával z kortikosteroidů, antimalarik, NSAID nebo dalších imunosupresiv (samotných nebo v kombinaci). Pacienti, kteří měli závažné aktivní postižení centrálního nervového systému při lupusu nebo závažnou formu aktivní lupusové nefritidy, byli ze studie vyloučeni.

Tato studie byla prováděna v USA, Jižní Americe, Evropě a Asii. Střední věk pacientů byl 37 let (rozmezí: 18 až 77 let) a většina (94 %) byly ženy. Základní léčivé přípravky zahrnovaly kortikosteroidy (86 %;  $> 7,5$  mg/den ekvivalentu prednisonu 60 %), imunosupresiva (46 %) a antimalarika (69 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání 200 mg belimumabu nebo placebo subkutánně jednou týdně po dobu 52 týdnů.

Na počátku léčby mělo 62,2 % pacientů vysokou aktivitu onemocnění (SELENA-SLEDAI skóre  $\geq 10$ ), 88 % pacientů mělo postižení kůže a sliznic, 78 % pacientů muskuloskeletální postižení, 8 % hematologické, 12 % renální a 8 % vaskulární postižení.

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:

- $\geq 4$ bodové 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 (zvýšení  $< 0,30$  bodu) 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 odpovědí v 52. týdnu**

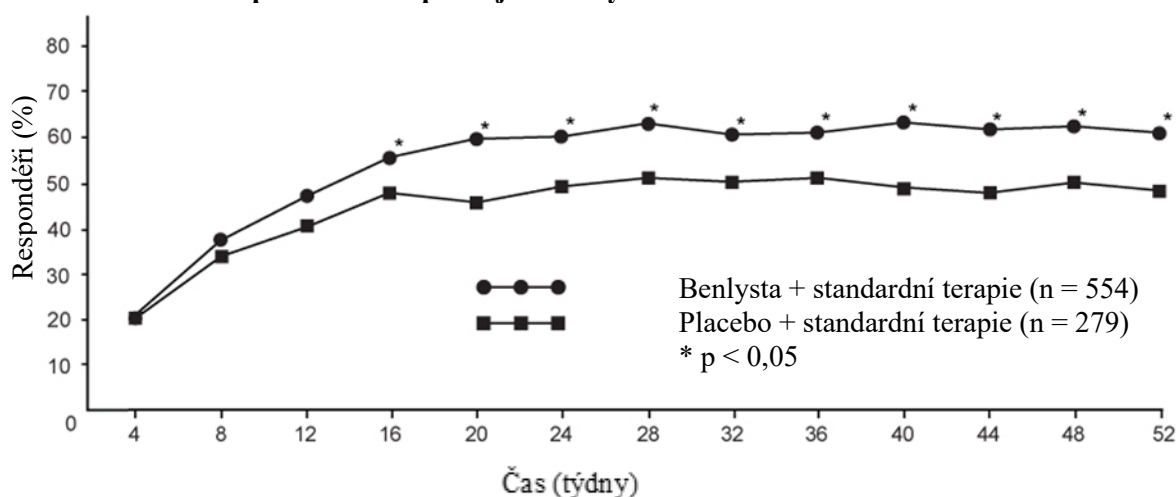
| Odpověď <sup>1</sup>                                   | Placebo <sup>2</sup><br>(n = 279) | Benlysta <sup>2</sup><br>200 mg týdně<br>(n = 554) |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| SLE responder index                                    | 48,4 %                            | 61,4 %<br>(p = 0,0006)                             |
| Pozorovaný rozdíl oproti placebu                       |                                   | 12,98 %                                            |
| Odds ratio (95% CI) oproti placebu                     |                                   | 1,68<br>(1,25, 2,25)                               |
| Jednotlivé komponenty SLE responder indexu             |                                   |                                                    |
| Procento pacientů se snížením v SELENA-SLEDAI $\geq$ 4 | 49,1 %                            | 62,3 %<br>(p = 0,0005)                             |
| Procento pacientů bez zhoršení podle indexu BILAG      | 74,2 %                            | 80,9 %<br>(p = 0,0305)                             |
| Procento pacientů bez zhoršení podle PGA               | 72,8 %                            | 81,2 %<br>(p = 0,0061)                             |

<sup>1</sup> Analýzy vyloučily jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení pro kteroukoli ze složek (1 pro placebo; 2 pro přípravek Benlysta).

<sup>2</sup> Všem pacientům byla poskytnuta standardní terapie.

Rozdíly mezi léčenými skupinami byly patrné od 16. týdne a trvaly až do 52. týdne (Obrázek 1).

**Obrázek 1: Podíl responderů SRI podle jednotlivých návštěv**



Vzplanutí u SLE bylo definováno pomocí modifikovaného indexu vzplanutí SLE (SELENA-SLEDAI SLE Flare Index). Riziko prvního vzplanutí bylo během 52 týdnů pozorování sníženo o 22 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo (poměr rizik = 0,78, p = 0,0061). Medián doby do prvního vzplanutí byl v souhrnné skupině dostávající belimumab prodloužen ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (190 dní vs. 141 den). Závažná vzplanutí onemocnění byla během 52 týdnů hodnocení pozorována u 10,6 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Benlysta ve srovnání s 18,2 % pacientů ve skupině s placebem (pozorovaný léčebný rozdíl = -7,6 %). Během 52 týdnů pozorování ve skupině léčené přípravkem Benlysta došlo ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo, ke snížení rizika vzniku závažných vzplanutí o 49 % (poměr rizika = 0,51, p = 0,0004). Medián doby do prvního závažného vzplanutí u pacientů se závažným vzplanutím byl opožděn ve skupině pacientů dostávajících přípravek Benlysta v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (171 den vs. 118 dní).

Procento pacientů, kteří dostávali zpočátku více než 7,5 mg prednisonu denně (nebo ekvivalent), jejichž průměrná dávka kortikosteroidů byla snížena alespoň o 25 % oproti výchozím hodnotám na dávku ekvivalentní prednisonu  $\leq 7,5$  mg/den ve 40. až 52. týdnu, bylo 18,2 % ve skupině léčené přípravkem Benlysta a 11,9 % ve skupině léčené placebem ( $p = 0,0732$ ).

Přípravek Benlysta vykazoval 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 (4,4 oproti 2,7;  $p = 0,0130$ ).

Analýzy podskupin primárního koncového parametru 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 u pacientů s nízkými hladinami komplementu.

V dalších, dříve identifikovaných sérologicky aktivních skupinách, prokázali pacienti s nízkým komplementem a pozitivní anti-dsDNA ve výchozí hodnotě také větší relativní odpověď, viz Tabulka 2 zobrazující výsledky tohoto příkladu skupiny s vyšší aktivitou onemocnění.

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

| Podskupina                                                                                                                      | Anti-dsDNA pozitivita A nízká hladina komplementu |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                 | Placebo                                           | Benlysta 200 mg týdně                 |
| Odpověď SRI v 52. týdnu <sup>1</sup> (%)                                                                                        | (n = 108)<br>47,2                                 | (n = 246)<br>64,6 ( $p = 0,0014$ )    |
| Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)                                                                                    |                                                   | 17,41                                 |
| Závažná vzplanutí během 52 týdnů:                                                                                               | (n = 108)                                         | (n = 248)                             |
| Pacienti se závažným vzplanutím (%)                                                                                             | 31,5                                              | 14,1                                  |
| Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)                                                                                    |                                                   | 17,4                                  |
| Doba do závažného vzplanutí onemocnění [poměr rizik (95% CI)]                                                                   |                                                   | 0,38 (0,24; 0,61)<br>( $p < 0,0001$ ) |
| Snížení dávky prednisonu o $\geq 25$ % od výchozích hodnot na $\leq 7,5$ mg/den v období mezi 24. a 52. týdnem <sup>2</sup> (%) | (n = 70)<br>11,4                                  | (n = 164)<br>20,7 ( $p = 0,0844$ )    |
| Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)                                                                                    |                                                   | 9,3                                   |
| Zlepšení ve skóre FACIT-fatigue v 52. týdnu od výchozích hodnot (průměr)                                                        | (n = 108)<br>2,4                                  | (n = 248)<br>4,6 ( $p = 0,0324$ )     |
| Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (medián rozdílů)                                                                       |                                                   | 2,1                                   |

<sup>1</sup> Analýza míry odpovědi na SRI v 52. týdnu vyloučila jakýkoli subjekt, kterému chybí základní hodnocení (2 pro přípravek Benlysta).

<sup>2</sup> 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, dvojité 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  $\leq 2$ , dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu  $\leq 5$  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

#### *Subkutánní injekce*

Účinnost a bezpečnost přípravku Benlysta 200 mg podávaného subkutánně pacientům s aktivní lupusovou nefritidou vychází z údajů o přípravku Benlysta podávaném intravenózně v dávce 10 mg/kg a z farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Z výše popsaných studií SLE se subkutánním podáním byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu; 12 % pacientů mělo nicméně na počátku léčby renální postižení (na základě hodnocení SELENA SLEDAI). U pacientů s aktivní lupusovou nefritidou byla provedena následující studie.

#### *Intravenózní infuze*

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  $\leq 60$  mg/den, jež byla do 24. týdne postupně snížena na  $\leq 10$  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)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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  $\leq 10$  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 placebo. Hlavní sekundární cílové parametry rovněž vykazaly u pacientů léčených přípravkem Benlysta podstatné zlepšení oproti placebo (Tabulka 3).

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

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

| Cílový parametr účinnosti                                                                                               | Placebo<br>(n = 223) | Benlysta<br>10 mg/kg<br>(n = 223) | Pozorovaný<br>rozdíl oproti<br>placebu | Odds ratio<br>(OR) / poměr<br>rizik (HR)<br>oproti<br>placebu<br>(95% CI) | p-<br>hodnota |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Doba do renální příhody<br/>nebo souvisejícího úmrtí<sup>1</sup></b><br>Procento pacientů<br>s příhodou <sup>2</sup> | 28,3 %               | 15,7 %                            | -                                      |                                                                           |               |
| Doba do příhody (poměr<br>rizik (95% CI))                                                                               |                      |                                   | -                                      | HR 0,51<br>(0,34; 0,77)                                                   | 0,0014        |

<sup>1</sup> 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.

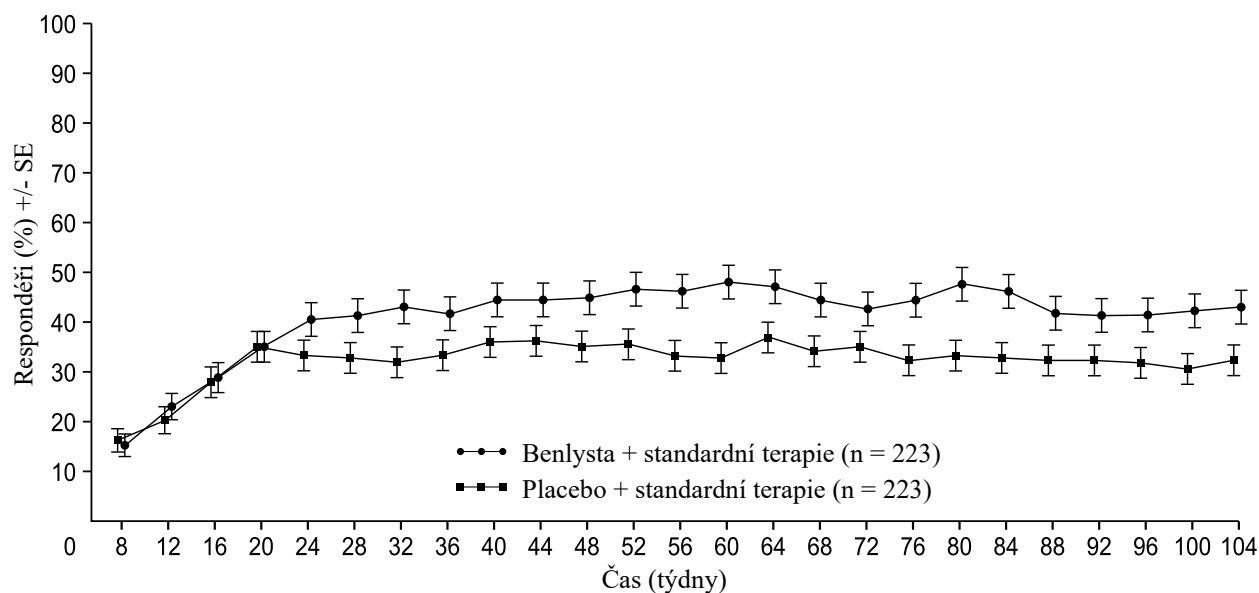
<sup>2</sup> Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

<sup>3</sup> Selhání léčby: Pacienti, kteří užívali protokolem nepovolené léky.

Počínaje 24. týdnem dosáhlo PERR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravku Benlysta, přičemž tento rozdíl v léčbě přetrvával až do 104. týdne. Počínaje 12. týdnem dosáhlo CRR ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravku Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrvával až do 104. týdne (Obrázek 2).

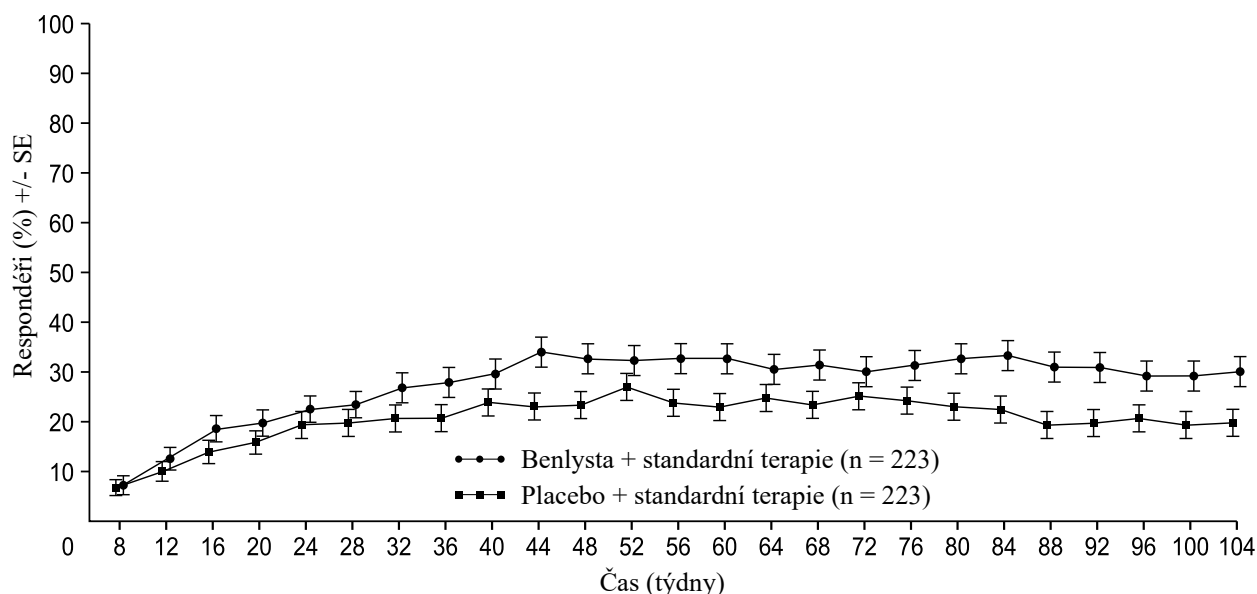
**Obrázek 2. Výskyt odpovědi u dospělých s lupusovou nefritidou podle jednotlivých návštěv**

Primární účinná renální odpověď (PERR)



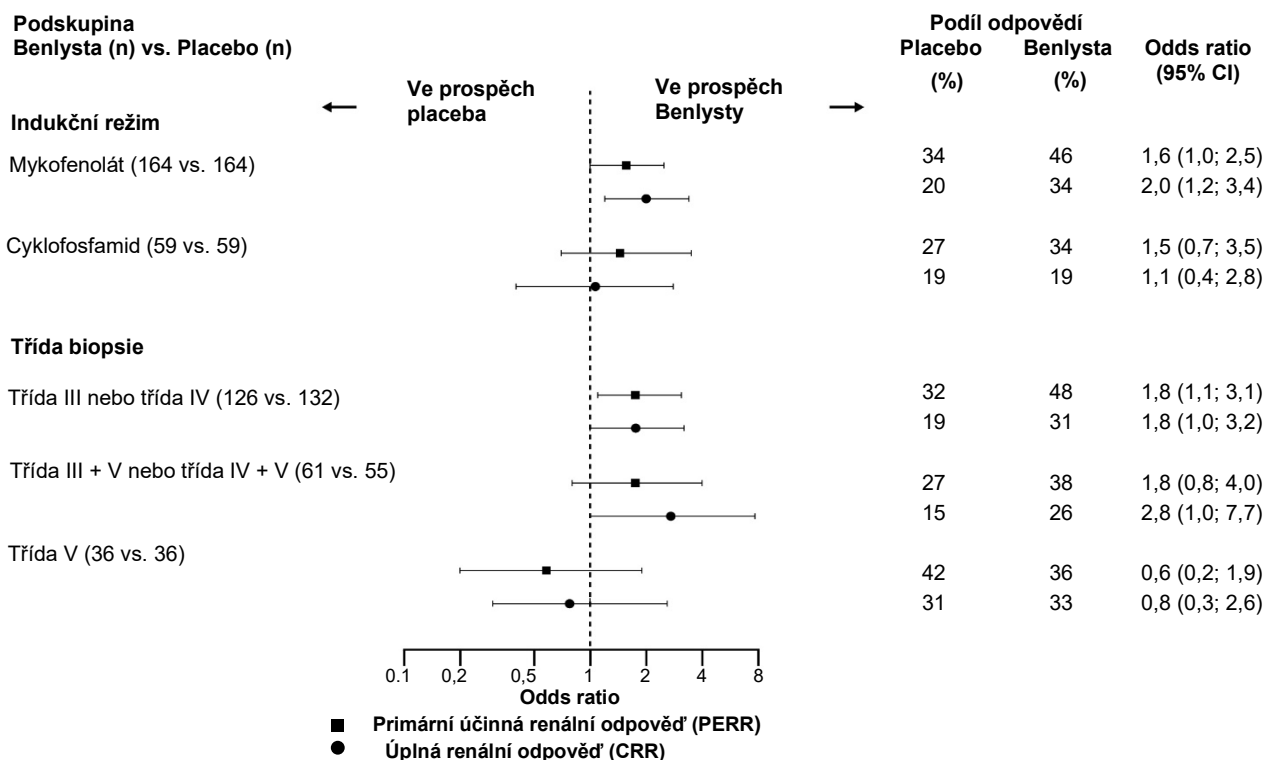


### Úplná renální odpověď (CRR)



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 3).

**Obrázek 3. Poměr šancí (Odds ratio) PERR a CRR ve 104. týdnu v jednotlivých podskupinách**



### Věk a rasa

Ve studiích kontrolovaných placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti u pacientů se SLE ve věku  $\geq 65$  let, kteří dostávali přípravek Benlysta intravenózně nebo subkutánně ve

srovnání s celkovou populací; avšak počet pacientů ve věku  $\geq 65$  let (účinnost byla hodnocena u 62 pacientů a bezpečnosti u 219) není postačující ke stanovení, zda reagují odlišně než mladší pacienti.

Do placebem kontrolovaných studií s přípravkem Benlysta podávaným subkutánně bylo zařazeno příliš málo pacientů černé rasy, aby bylo možné učinit smysluplný závěr týkající se účinků rasy na klinické výsledky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Benlysta podávaného intravenózně byly sledovány u pacientů černé rasy. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku Benlysta 120 mg a 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Subkutánní farmakokinetické parametry shrnuté níže jsou založeny na odhadech populačních parametrů od 661 subjektů, sestávajících z 554 pacientů se SLE a 107 zdravých jedinců, kteří dostávali přípravek Benlysta subkutánně.

### Absorpce

Benlysta v předplněném peru nebo předplněných injekčních stříkačkách se podává subkutánní injekcí.

Po subkutánním podání byla biologická dostupnost belimumabu přibližně 74 %. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo přibližně po 11 týdnech podkožního podávání. Maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) belimumabu v rovnovážném stavu byla 108  $\mu\text{g/ml}$ .

### Distribuce

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

Po subkutánním podání byl terminální poločas belimumabu 18,3 dne. Systémová clearance byla 204 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 expoziční belimumabu podobné hodnotám pozorovaným u dospělých pacientů se SLE, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg intravenózně.

Na základě populačních farmakokinetických modelů a simulací se předpokládá, že průměrná koncentrace belimumabu v ustáleném stavu při subkutánním podání 200 mg jednou týdně u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou bude podobná hodnotám pozorovaným u dospělých s aktivní lupusovou nefritidou, kteří dostávali belimumab 10 mg/kg intravenózně každé 4 týdny.

## Zvláštní populace

*Pediatrická populace:* U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje pro subkutánní podávání přípravku Benlysta.

*Starší osoby:* Přípravek Benlysta byl hodnocen u omezeného počtu starších pacientů. V subkutánní populační farmakokinetické analýze věk neovlivnil expozici belimumabu. Vzhledem k malému počtu subjektů  $\geq 65$  let však nelze vliv věku jednoznačně 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 omezeného počtu pacientů se SLE a lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $[\text{CrCl}] \geq 60$  a  $< 90$  ml/min), středně těžkou ( $\text{CrCl} \geq 30$  a  $< 60$  ml/min) nebo těžkou ( $\text{CrCl} \geq 15$  a  $< 30$  ml/min) poruchou funkce ledvin: 121 pacientů s lehkou poruchou ledvin a 30 pacientů se středně těžkou poruchou ledvin dostávalo přípravek Benlysta subkutánně, 770 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, 261 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 14 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Benlysta intravenózně.

Nebylo pozorováno žádné klinicky významné snížení systémové clearance v důsledku poruchy funkce ledvin. Proto se u pacientů s poruchou funkce ledvin úprava dávkování nedoporučuje.

*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)

Vliv tělesné hmotnosti a BMI na expozici belimumabu po subkutánním podání nebyl shledán klinicky významným. Nebyl zaznamenán žádný významný vliv tělesné hmotnosti na účinnost a bezpečnost. Proto se nedoporučuje 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, a léčba belimumabem neměla žádnou souvislost s přímými ani nepřímými škodlivými účinky s ohledem na maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenicitu.

Nález související s léčbou byly omezeny 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**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin  
Histidin-hydrochlorid  
Polysorbát 80  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Není známo.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **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.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Benlysta lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu 12 hodin. Stříkačku nebo pero je nutno chránit před světlem a zlikvidovat, není-li použito během 12 hodin.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Předplněné pero

1 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) v předplněném peru.

Dostupné v balení s jedním nebo čtyřmi předplněnými pery a ve vícečetném balení obsahujícím 12 jednodávkových předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech).

## Předplněná injekční stříkačka

1 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) a krytem jehly.

Dostupné v balení po jedné předplněné stříkačce a v balení se čtyřmi předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Komplexní pokyny pro subkutánní podání přípravku Benlysta v předplněném peru nebo předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny na konci příbalové informace (viz Postup krok za krokem).

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/1/11/700/003 1 předplněné pero  
EU/1/11/700/004 4 předplněná pera  
EU/1/11/700/005 12 (3 x 4) předplněných per (vícečetné balení)  
EU/1/11/700/006 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/11/700/007 4 předplněné injekční stříkačky

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

Datum první registrace: 13. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

▼ 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 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 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 přerušování 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  $\geq 65$  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 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

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 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 % 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.

### 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 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, 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 ( $\geq 5$  % pacientů se SLE léčených přípravkem Benlysta v kombinaci se standardní léčbou a s výskytem  $\geq 1$  % 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.

## 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 |

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 <sup>1</sup>                    | 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 <sup>2</sup>                                                          |
|                                                     | 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 tkáň                        | Časté       | Reakce v místě vpichu <sup>3</sup> , kopřivka, vyrážka                                       |
|                                                     | Méně časté  | Angioedém                                                                                    |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté       | Bolest končetin                                                                              |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Časté       | Systémové reakce související s infuzí nebo injekcí <sup>2</sup> , pyrexie                    |

<sup>1</sup> Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4 „Infekce“.

<sup>2</sup> „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 systémové reakce související s infuzí nebo injekcí.

<sup>3</sup> 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 nevyklučovaly 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<sup>2</sup>] 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<sup>2</sup>). Žádný z těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků u obézních pacientů nebyl závažný.

#### Pediatriká 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 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 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 pozorována 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. týdně 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 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. týdně 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 studii 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  $\geq 6$  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:

- $\geq 4$  bodové 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      |                                                |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
|                | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 275) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 273) | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 287) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 290) | Placebo <sup>1</sup><br>(n = 562) | Benlysta<br>10 mg/kg <sup>1</sup><br>(n = 563) |
| <b>Odpověď</b> |                                   |                                                |                                   |                                                |                                   |                                                |



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

<sup>1</sup> 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<br>(n = 287)                              | Benlysta<br>10 mg/kg<br>(n = 305)          |
| Souhrnné údaje ze studií BLISS-76 a BLISS-52                                                                                    |                                                   |                                            |
| 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 (%)<br>Doba do závažného vzplanutí onemocnění [poměr rizik (95% CI)]                   |                                                   | 0,61 (0,44; 0,85)<br>(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 <sup>1</sup> (%) | (n = 173)<br>12,1                                 | (n = 195)<br>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 rozdíl)                                                                        |                                                   | 2,21                                       |
|                                                                                                                                 |                                                   |                                            |
| <b>Pouze studie BLISS-76</b>                                                                                                    | <b>Placebo<br/>(n = 131)</b>                      | <b>Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n = 134)</b> |
| Výskyt odpovědi SRI v 76. týdnu (%)                                                                                             | 27,5                                              | 39,6 (p = 0,0160)                          |
| Pozorovaný rozdíl v léčbě oproti placebu (%)                                                                                    |                                                   | 12,1                                       |

<sup>1</sup> 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, dvojité 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  $\leq 2$ , dosažené bez imunosupresiv a s kortikosteroidy v dávce ekvivalentní prednisonu  $\leq 5$  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  $\leq 60$  mg/den, jež byla do 24. týdne postupně snížena na  $\leq 10$  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)  $\leq 700$  mg/g (79,5 mg/mmol) a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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  $\leq 10$  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 placebo. Hlavní sekundární cílové parametry rovněž vykazaly u pacientů léčených přípravkem Benlysta podstatné zlepšení oproti placebo (Tabulka 3).

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

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

<sup>1</sup> 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.

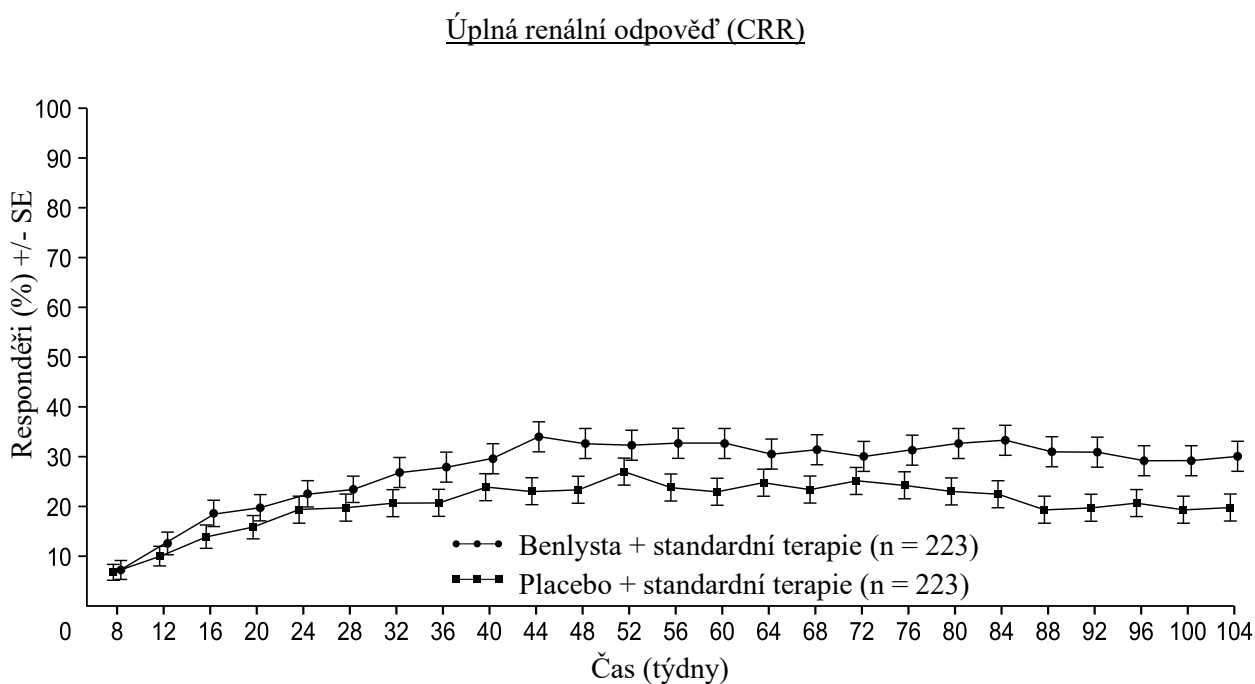
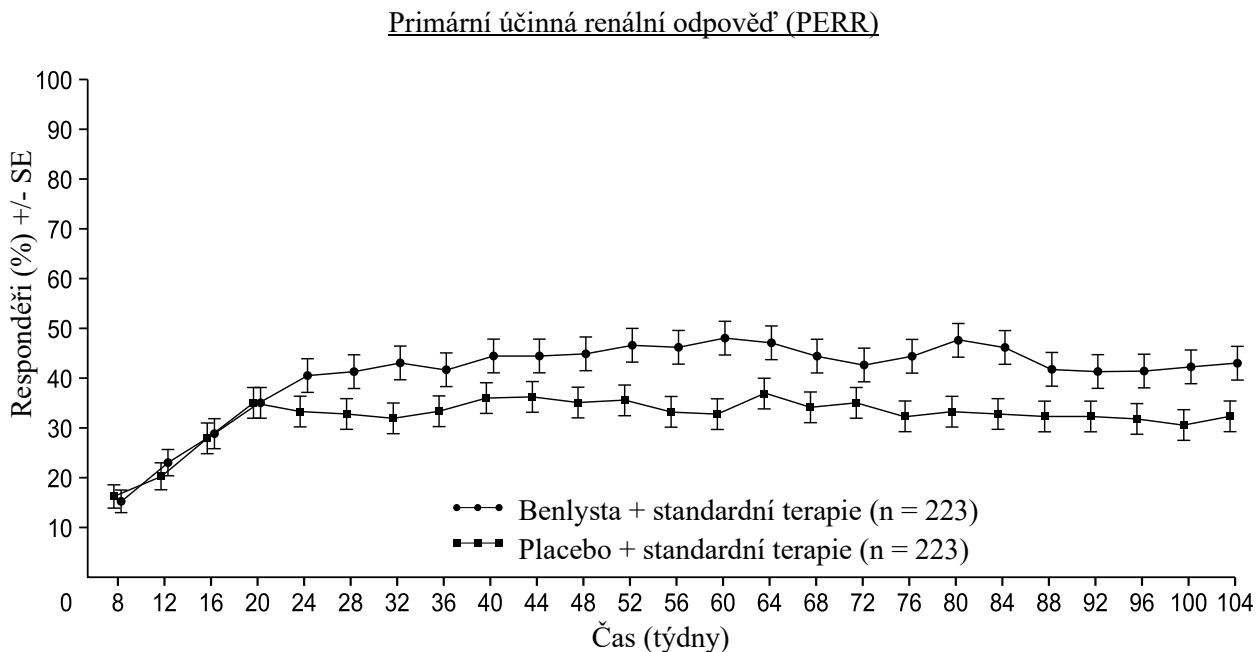
<sup>2</sup> Poté, co byla z analýzy vyloučena úmrtí (1 u přípravku Benlysta; 2 u placeba), procento pacientů s renální příhodou činilo 15,2 % u přípravku Benlysta oproti 27,4 % u placeba (poměr rizik = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

<sup>3</sup> 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 přetrvával až do 104. týdne. Počínaje 12. týdnem dosáhlo CRR

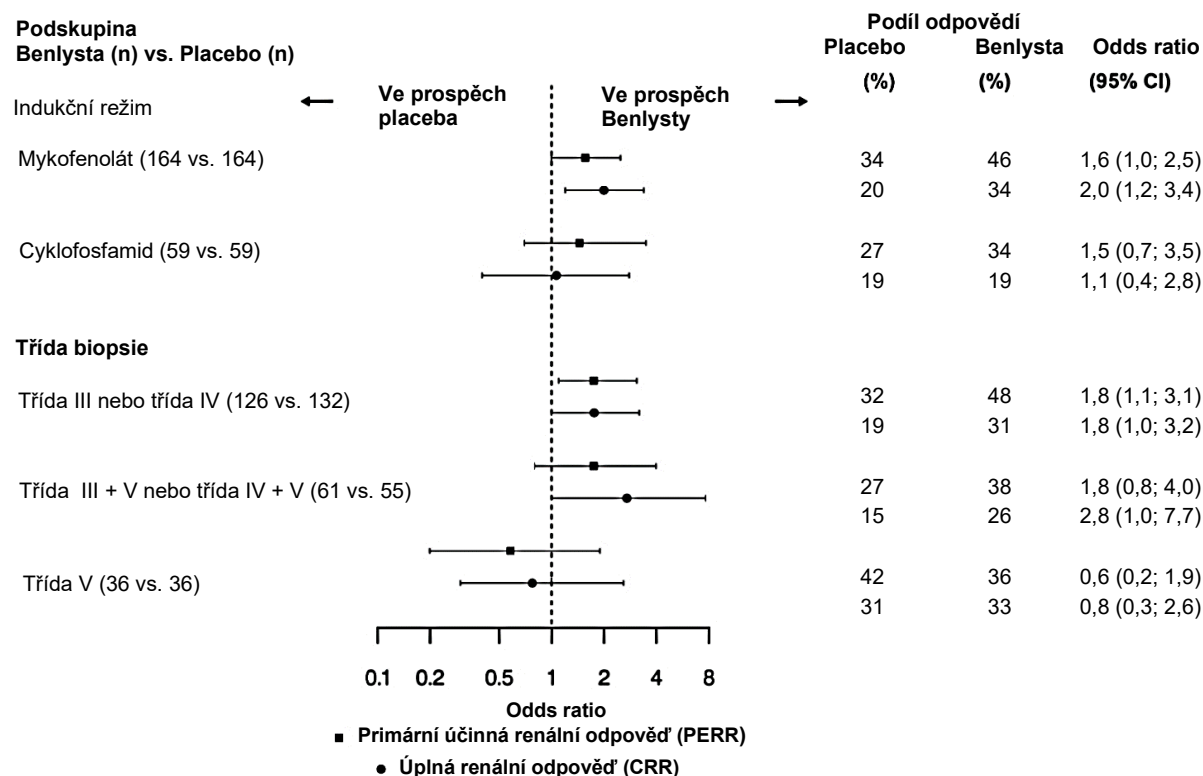
ve srovnání s placebem početně vyšší procento pacientů používajících přípravek Benlysta, přičemž tento numerický rozdíl přetrvával až do 104. týdne (Obrázek 1).

**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  $\geq 65$  let, kteří dostávali přípravek Benlysta intravenózně nebo subkutánně ve srovnání s celkovou populací; avšak počet pacientů ve věku  $\geq 65$  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 intravenózně v randomizované (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).

### Pediatriká 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  $\geq 6$  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**

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

<sup>1</sup> 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**

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

<sup>1</sup> 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 (V<sub>ss</sub>) 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 zbývajících 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 podání 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  $\mu\text{g/ml}$ , 42  $\mu\text{g/ml}$  a 2 569  $\text{den}\cdot\mu\text{g/ml}$  ve skupině ve věku 5 - 11 let a 317  $\mu\text{g/ml}$ , 52  $\mu\text{g/ml}$  a 3 126  $\text{den}\cdot\mu\text{g/ml}$  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  $\geq 30$  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  $\geq 30$ ). 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 mládřat a reverzibilní snížení IgM u mládřat 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 mládřat opic; hladiny IgM u mládřat 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 rekonstruuje 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.

### 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 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 inkompability.

### 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**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

NEBO

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V tištěné příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce zodpovědného za propouštění konkrétní šarže přípravku.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve všech schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;



- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| Popis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Termín                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <p>Držitel rozhodnutí o registraci rovněž poskytne dlouhodobé bezpečnostní registry, ve kterých jsou všichni pacienti sledováni minimálně po dobu 5 let, v souladu s dohodnutým protokolem s CHMP. Bezpečnostní registr bude hodnotit incidenci všech příčinných úmrtí a nežádoucích účinků se zvláštním zaměřením na pacienty se systémovým lupus erythematoses. Tyto nežádoucí účinky se zvláštním zaměřením zahrnují závažné infekce (včetně oportunních infekcí a PML), vybrané závažné psychiatrické události a malignity (včetně nemelanomové rakoviny kůže).</p> | <p>28. února 2026</p> |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO/PŘEDPLNĚNÁ PERA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

1 předplněné pero

4 předplněná pera

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PRO OTEVŘENÍ STLAČTE ZDE

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/700/003 1 předplněné pero

EU/1/11/700/004 4 předplněná pera

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

benlysta pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA – Vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech) – s blue-boxem****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněném peru

Vícečetné balení: 12 předplněných per (3 krabičky po 4 předplněných perech).

Nevydávat jednotlivě.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

K jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/700/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

benlysta pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

**KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO – Vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4 předplněných perech) – bez blue-boxu**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

4 předplněná pera. Součást vícečetného balení.

Nevydávat jednotlivě.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

benlysta pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benlysta 200 mg injekce

belimumab

s.c.

subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA/PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

belimumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

4 předplněné injekční stříkačky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PRO OTEVŘENÍ STLAČTE ZDE

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/700/006 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/11/700/007 4 předplněné injekční stříkačky

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

benlysta injekce

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonstituci).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové (E330), natrium-citrát (E331), sacharóza, polysorbát 80

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.  
Pouze k jednorázovému použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/700/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benlysta 120 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

120 ml

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu (80 mg/ml po rekonstituci).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové (E330), natrium-citrát (E331), sacharóza, polysorbát 80

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.  
Pouze k jednorázovému použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/700/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. EDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benlysta 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

belimumab

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

400 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněném peru

belimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace  
Návod pro použití předplněného pera krok za krokem

#### 1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

**Přípravek Benlysta jako subkutánní (podkožní) injekce je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých (ve věku 18 let a starších), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).**

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém, který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáně, což způsobuje zánět a poškození orgánu. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B lymfocyty*.

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab (monoklonální protilátka)**. Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLyS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat

**Přípravek Benlysta nesmíte používat:**

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodu 6*).

→ Pokud se Vás toto může týkat, **porad'te se se svým lékařem.**

## Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře:

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi. Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.
- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste byl(a) očkován(a)** během posledních 30 dnů. Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém**.
- jestliže **ste HIV pozitivní** nebo máte **nízké hladiny imunoglobulinů**.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřeně** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.

→ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

## Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

→ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

## Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

→ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

## Děti a dospívající

Nedávejte přípravek Benlysta jako subkutánní injekci dětem nebo dospívajícím mladším 18 let.

## Další léčivé přípravky a přípravek Benlysta

**Informujte svého lékaře** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

## Těhotenství a kojení

### Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

## Těhotenství

**Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.**

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

## Kojení

**Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři.** Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## Důležité informace o složení přípravku Benlysta

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

## 3. Jak se přípravek Benlysta používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Benlysta se má podávat injekčně pod kůži každý týden ve stejný den.

### Kolik přípravku se používá

#### Dospělí (ve věku 18 let a více)

*Systémový lupus erythematoses (SLE)*

**Doporučená dávka je 200 mg** (celý obsah jednoho pera) jednou týdně.

*Lupusová nefritida*

**Doporučené dávkování se může lišit.** Váš lékař Vám předepíše správnou dávku, tj. buď:

- dávku 200 mg (celý obsah jednoho pera) jednou týdně

**nebo**

- dávku 400 mg (celý obsah dvou per v jednom dni) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Poté je doporučená dávka 200 mg (celý obsah jednoho pera) jednou týdně.

#### **Pokud si přejete změnit den dávky**

Užijte dávku v nový den (i pokud uplynul méně než týden od poslední dávky). Od tohoto dne pokračujte v novém týdenním rozvrhu.

#### **Podání injekce přípravku Benlysta**

Váš lékař, zdravotní sestra nebo pečovatel(ka) Vám ukáže, jak aplikovat injekci s přípravkem Benlysta. Vaše první aplikace injekce pomocí předplněného pera s přípravkem Benlysta proběhne pod dohledem Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry. Poté, co se naučíte, jak pero používat, Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou rozhodnout, že si můžete aplikovat injekci sám(sama), nebo Vám ji bude aplikovat pečovatel(ka). Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám také řeknou, jakým známkám a příznakům máte věnovat pozornost, pokud

používáte přípravek Benlysta, protože může dojít k závažné alergické reakci (přečtěte si bod 4, „*Alergické reakce*“).

Aplikujte injekci přípravku Benlysta pod kůži v oblasti břicha nebo stehna.

Benlysta ve formě podkožní injekce se nesmí aplikovat do žíly (*intravenózně*).

Návod k použití předplněného pera je uveden na konci této příbalové informace.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Benlysta, než jste měl(a)**

Pokud k tomu dojde, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, kteří budou sledovat, zda se u Vás neobjeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a v případě potřeby tyto příznaky léčit. Pokud je to možné, ukažte jim obal nebo tuto příbalovou informaci.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benlysta**

Aplikujte zapomenutou dávku, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte ve svém obvyklém týdenním rozvrhu nebo začněte nový týdenní rozvrh, který bude začínat dnem podání zapomenuté dávky.

Pokud si neuvědomíte, že jste vynechal(a) dávku do dne, kdy je již čas na další dávku, aplikujte tuto další dávku podle plánu.

#### **Ukončení léčby přípravkem Benlysta**

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba přestat používat přípravek Benlysta.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc**

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na injekci nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*). Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytují v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

**Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na injekci, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici:**

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou objevit méně závažné nežádoucí účinky později po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce. Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

**Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:**

→ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

#### **Infekce**

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a mohou ve výjimečných případech způsobit smrt.

**Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:**

- horečka a/nebo zimnice;
- kašel, problémy s dýcháním;



- průjem, zvracení;
- pocit pálení při močení; časté močení;
- teplá, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.

➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

### **Deprese a sebevražda**

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškození nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

### **Zvýšené riziko infekce mozku**

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

**Příznaky PML** zahrnují:

- ztrátu paměti;
- potíže s myšlením;
- potíže s mluvením nebo chůzí;
- ztrátu zraku.

➔ **Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

➔ **informujte svého lékaře ihned**, pokud zjistíte jakékoli změny těchto příznaků.

### **Další možné nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10:**

- bakteriální infekce (*viz výše odstavec „Infekce“*).

#### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10:**

- vysoká teplota nebo horečka;
- reakce v místě vpichu injekce, například: vyrážka, zarudnutí, svědění nebo otok kůže v místě, kam jste injekčně aplikoval(a) přípravek Benlysta;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;
- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Benlysta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné pero přípravku Benlysta lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně 12 hodin – je-li chráněno před světlem. Po vyjmutí z chladničky **musí být pero použito během 12 hodin nebo zlikvidováno**.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Benlysta obsahuje

Léčivou látkou je belimumab.

Jedno 1ml předplněné pero obsahuje 200 mg belimumabu.

Pomocnými látkami jsou: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace naleznete v bodu 2 této příbalové informace „Důležité informace o složení přípravku Benlysta“.

### Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benlysta je dodáván jako 1 ml bezbarvého až nažloutlého roztoku v předplněném peru.

K dispozici je v baleních po 1 nebo 4 předplněných perech v každém balení a ve vícečetném balení s 12 předplněnými pery (3 balení se 4 předplněnými pery).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Danmark**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

---

## Postup krok za krokem - jak používat předplněné pero

### Jednou týdně

Postupujte podle těchto pokynů pro správné použití předplněného pera. Nedodržení těchto pokynů může ovlivnit jeho správnou funkci. Měl(a) byste být také proškolen(a), jak používat předplněné pero.

Přípravek Benlysta je určen **pouze k podání pod kůži** (*subkutánně*).

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

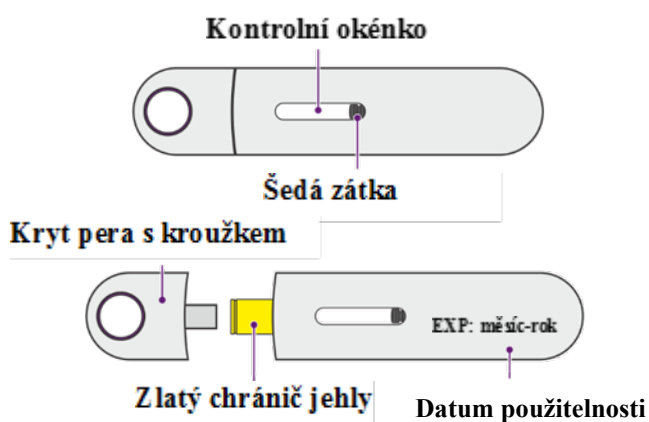
### Uchovávání

- Uchovávejte v chladničce do 30 minut před použitím.
- Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- **Chraňte před mrazem.**
- **Nepoužívejte**, pokud byl přípravek ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 12 hodin.

### Upozornění

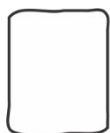
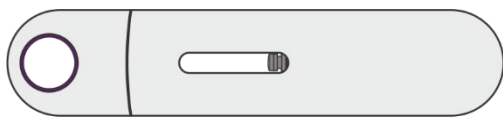
- Předplněné pero smí být použito pouze jednou a poté musí být zlikvidováno.
- **Nesdílejte** své předplněné pero Benlysta s jinou osobou.
- **Netřepajte** s předplněným perem.
- **Nepoužívejte** pero, pokud Vám spadlo na tvrdý povrch.
- **Neodstraňujte** kryt pera dříve, než jste připraven(a) aplikovat injekci.

### Části předplněného pera Benlysta

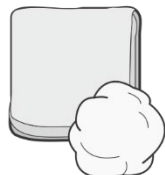


## Pomůcky potřebné pro aplikaci injekce

### Předplněné pero Benlysta



**Tampon  
napuštěný alkoholem**  
(není přiložen)



**Gázový polštářek  
nebo kousek vaty**  
(není přiloženo)

### 1. Příprava a kontrola pomůcek

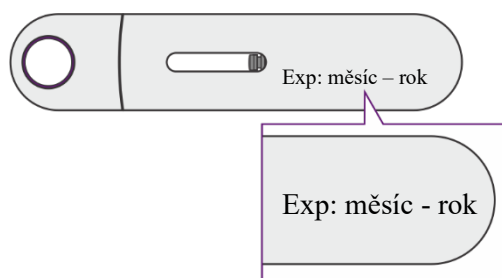
#### Připravte si pomůcky

- Vyjměte z chladničky jeden uzavřený zásobník obsahující předplněné pero.
- Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a umístěte následující pomůcky Vám na dosah:
  - předplněné pero Benlysta;
  - tampon napuštěný alkoholem (není součástí balení);
  - gázový polštářek nebo kousek vaty (není součástí balení);
  - nádobu s těsným víkem pro likvidaci pera (není součástí balení).
- **Neaplikujte injekci**, pokud nemáte vše výše uvedené k dispozici.

#### Zkontrolujte datum použitelnosti

- Odlepte fólii ze zásobníku a vyjměte předplněné pero.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na předplněném peru (*Obrázek 1*).

#### *Obrázek 1*



**Nepoužívejte** pero v případě, že již uplynulo datum použitelnosti.

### 2. Připravte a zkontrolujte předplněné pero

#### Nechte ohřát na pokojovou teplotu

- Ponechte pero 30 minut při pokojové teplotě (*Obrázek 2*). Aplikace chladného přípravku Benlysta může trvat déle a může být nepříjemná.

**Obrázek 2**

**Vyčkejte 30 minut**



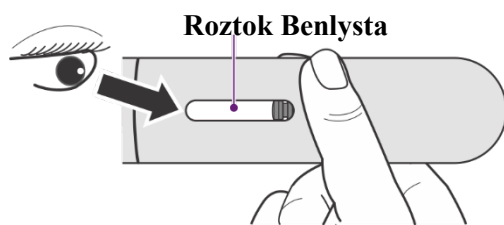
- V žádném případě pero **neohřívajte**, například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- Nesundávejte v tomto kroku kryt pera.

### **Zkontrolujte roztok Benlysta**

- Podívejte se do kontrolního okénka a zkontrolujte, zda je roztok Benlysta bezbarvý nebo má nažloutlou barvu (*Obrázek 3*).

Je normální, pokud v roztoku uvidíte jednu nebo více vzduchových bublin.

**Obrázek 3**

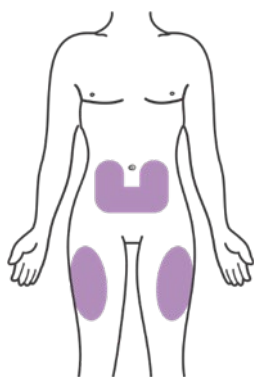


- **Nepoužívejte přípravek**, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.

### **3. Vyberte a očistěte místo vpichu**

- Vyberte si místo pro vpich injekce (břicho nebo stehno), jak je vyobrazeno na *Obrázku 4*.

**Obrázek 4**



- Pokud k podání úplné dávky potřebujete 2 injekce a použijete pro vpichy stejné místo, ponechte mezi oběma vpichy vzdálenost alespoň 5 cm.
- **Neaplikujte** injekci pokaždé do stejného místa. To zabrání ztvrdnutí kůže.
- **Neaplikujte** do míst, kde je kůže tenká, pohmožděná, červená nebo tvrdá.
- **Nevpichujte** injekci ve vzdálenosti menší než 5 cm od pupku.

## Očistěte místo vpichu

- Umyjte si ruce.
- Místo vpichu otřete tamponem napuštěným alkoholem (*Obrázek 5*). Nechte kůži oschnout.

*Obrázek 5*



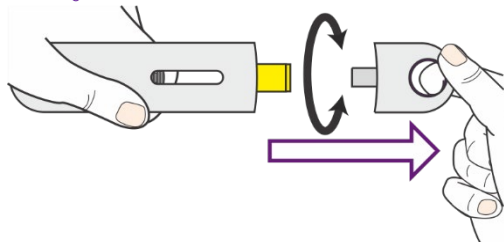
- **Nedotýkejte se** tohoto místa, dokud neaplikujete injekci.

## 4. Připravte se na aplikaci injekce

### Odstraňte kryt pera s kroužkem

- **Neodstraňujte** kryt pera dříve než těsně před aplikací injekce.
- Odstraňte kryt pera tahem nebo otočením. Krytem můžete otáčet buď ve směru hodinových ručiček nebo proti směru hodinových ručiček (*Obrázek 6*).

*Obrázek 6*

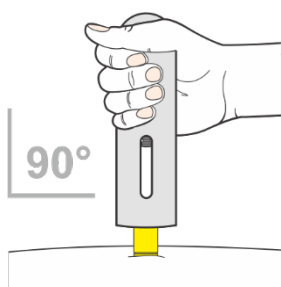


- **Nenasazujte** kryt zpět na pero.

### Poloha pera

- Držte pero pohodlně tak, abyste viděl(a) kontrolní okénko. To je důležité pro kontrolu, zda byla aplikována plná dávka (*Obrázek 7*).

*Obrázek 7*



- Je-li to potřeba, zpevněte místo vpichu stlačením nebo natažením pokožky.
- Umístěte pero rovně v místě vpichu (kolmo v úhlu 90°). Ujistěte se, že zlatý kryt jehly přiléhá na kůži.

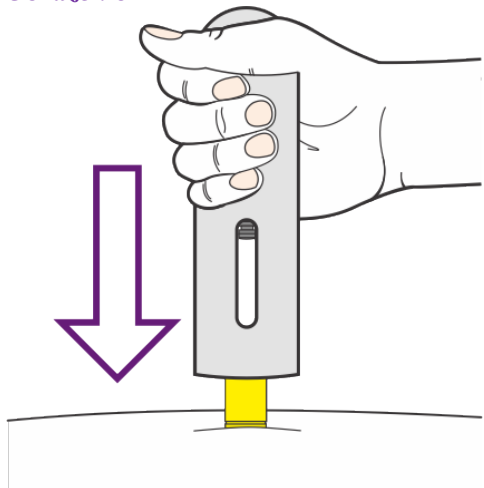


## 5. Aplikujte přípravek Benlysta

### Začněte s aplikací

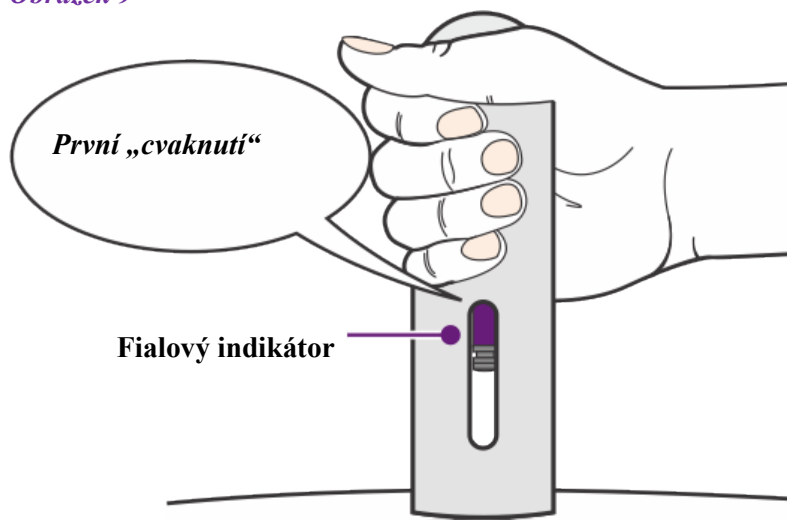
- Pevně zatlačte pero do místa vpichu a držte ho na místě (*Obrázek 8*). To aktivuje jehlu a začne aplikace injekce.

*Obrázek 8*



Na začátku aplikace injekce můžete slyšet první „cvaknutí“. Uvidíte, jak se fialový indikátor začne pohybovat přes kontrolní okénko (*Obrázek 9*).

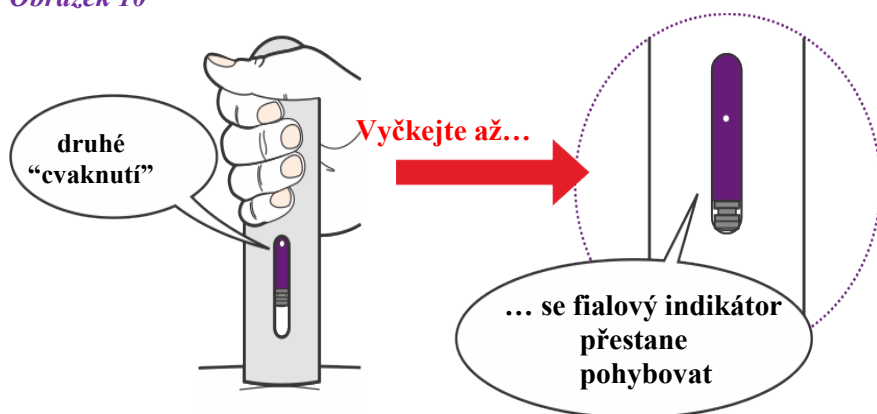
*Obrázek 9*



### Dokončení aplikace injekce

Stále držte pero směrem dolů, dokud se fialový indikátor nezastaví. Můžete slyšet druhé „cvaknutí“ několik sekund předtím, než se fialový indikátor přestane pohybovat (*Obrázek 10*).

Obrázek 10



Aplikace injekce může trvat až 15 vteřin.

- Jakmile je aplikována celá dávka, vyjměte pero z místa vpichu.

## 6. Likvidace a kontrola

### Zlikvidujte použité pero

- Nevracejte kryt zpět na pero.
- Použité pero a jeho kryt vyhoďte do nádoby s pevným víkem.
- Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o pokyny, jak správně zlikvidovat použité pero nebo nádobu s použitými pery.
- **Nerecyklujte ani nevyhazujte** použité pero nebo nádobu s použitými pery do domácího odpadu.

### Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu může být malé množství krve.

- V případě potřeby přitiskněte na místo vpichu kousek vaty nebo gázu.
- **Neotírejte** místo vpichu.

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Benlysta 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

belimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace  
Návod pro použití předplněné injekční stříkačky krok za krokem

#### 1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

**Přípravek Benlysta jako subkutánní (podkožní) injekce je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých (ve věku 18 let a starších), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).**

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém, který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáně, což způsobuje zánět a poškození orgánu. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B lymfocyty*.

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab (monoklonální protilátka)**. Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLyS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat

##### Přípravek Benlysta nesmíte používat:

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodu 6*).

→ Pokud se Vás toto může týkat, **porad'te se se svým lékařem.**

## Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře:

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi. Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.
- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste byl(a) očkován(a)** během posledních 30 dnů. Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém**.
- jestliže **ste HIV pozitivní** nebo máte **nízké hladiny imunoglobulinů**.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřene** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.

→ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

## Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

→ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

## Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

→ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

## Děti a dospívající

Nedávejte přípravek Benlysta jako subkutánní injekci dětem nebo dospívajícím mladším 18 let.

## Další léčivé přípravky a přípravek Benlysta

**Informujte svého lékaře** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

## Těhotenství a kojení

### Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

## Těhotenství

**Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.**

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

## Kojení

**Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři**. Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## Důležité informace o složení přípravku Benlysta

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

## 3. Jak se přípravek Benlysta používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Benlysta se má podávat injekčně pod kůži každý týden ve stejný den.

### Kolik přípravku se používá

#### Dospělí (ve věku 18 let a více)

*Systémový lupus erythematoses (SLE)*

**Doporučená dávka je 200 mg** (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně.

*Lupusová nefritida*

**Doporučené dávkování se může lišit**. Váš lékař Vám předepíše správnou dávku, tj. buď:

- dávku 200 mg (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně

**nebo**

- dávku 400 mg (celý obsah dvou injekčních stříkaček v jednom dni) jednou týdně po dobu 4 týdnů. Poté je doporučená dávka 200 mg (celý obsah jedné injekční stříkačky) jednou týdně.

#### **Pokud si přejete změnit den dávky**

Užijte dávku v nový den (i pokud uplynul méně než týden od poslední dávky). Od tohoto dne pokračujte v novém týdenním rozvrhu.

#### **Podání injekce přípravku Benlysta**

Váš lékař, zdravotní sestra nebo pečovatel(ka) Vám ukáže, jak aplikovat injekci s přípravkem Benlysta. Vaše první aplikace injekce pomocí předplněné injekční stříkačky s přípravkem Benlysta proběhne pod dohledem Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry. Poté, co se naučíte, jak injekční stříkačku používat, Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou rozhodnout, že si můžete aplikovat injekci sám(sama), nebo Vám ji bude aplikovat pečovatel(ka). Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám také řeknou, jakým známám a příznakům máte věnovat pozornost, pokud používáte přípravek Benlysta, protože může dojít k závažné alergické reakci (přečtěte si bod 4, „*Alergické reakce*“).

Aplikujte injekci přípravku Benlysta pod kůži v oblasti břicha nebo stehna.

Benlysta ve formě podkožní injekce se nesmí aplikovat do žíly (*intravenózně*).

Návod k použití předplněné injekční stříkačky je uveden na konci této příbalové informace.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Benlysta, než jste měl(a)**

Pokud k tomu dojde, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, kteří budou sledovat, zda se u Vás neobjeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby tyto příznaky léčit. Pokud je to možné, ukažte jim obal nebo tuto příbalovou informaci.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benlysta**

Aplikujte zapomenutou dávku, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte ve svém obvyklém týdenním rozvrhu nebo začněte nový týdenní rozvrh, který bude začínat dnem podání zapomenuté dávky.

Pokud si neuvědomíte, že jste vynechal(a) dávku do dne, kdy je již čas na další dávku, aplikujte tuto další dávku podle plánu.

### **Ukončení léčby přípravkem Benlysta**

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba přestat používat přípravek Benlysta.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc**

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na injekci nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*).

Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytují v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

### **Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na injekci, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici:**

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou objevit méně závažné nežádoucí účinky později po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce. Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

**Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:**

➔ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

### **Infekce**

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a mohou ve výjimečných případech způsobit smrt.

### **Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:**

- horečka a/nebo zimnice;
- kašel, problémy s dýcháním;
- průjem, zvracení;
- pocit pálení při močení; časté močení;

- teplá, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.

➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

### **Deprese a sebevražda**

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškozování nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

### **Zvýšené riziko infekce mozku**

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

**Příznaky PML zahrnují:**

- ztrátu paměti;
- potíže s myšlením;
- potíže s mluvením nebo chůzí;
- ztrátu zraku.

➔ **Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

➔ **informujte svého lékaře ihned**, pokud zjistíte jakékoli změny těchto příznaků.

### **Další možné nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10:**

- bakteriální infekce (*viz výše odstavec „Infekce“*).

#### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10:**

- vysoká teplota nebo horečka;
- reakce v místě vpichu injekce, například: vyrážka, zarudnutí, svědění nebo otok kůže v místě, kam jste injekčně aplikoval(a) přípravek Benlysta;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;
- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Benlysta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Jednotlivou předplněnou stříkačku přípravku Benlysta lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně 12 hodin – je-li chráněna před světlem. Po vyjmutí z chladničky **musí být stříkačka použita během 12 hodin nebo zlikvidována**.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Benlysta obsahuje

Léčivou látkou je belimumab.

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg belimumabu.

Pomocnými látkami jsou: arginin-hydrochlorid, histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 80, chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace naleznete v bodu 2 této příbalové informace „Důležité informace o složení přípravku Benlysta“.

### Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benlysta je dodáván jako 1 ml bezbarvého až nažloutlého roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití s krytem jehly.

K dispozici je v baleních po 1 nebo 4 předplněných injekčních stříkačkách v každém balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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



Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Danmark**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

---

## Postup krok za krokem - jak používat předplněnou injekční stříkačku

### Jednou týdně

Postupujte podle těchto pokynů pro správné použití předplněné injekční stříkačky. Nedodržení těchto pokynů může ovlivnit její správnou funkci. Měl(a) byste být také proškolen(a), jak předplněnou injekční stříkačku používat.

Přípravek Benlysta je určen **pouze k podání pod kůži** (*subkutánně*).

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, máte Vy a Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

### Uchovávání

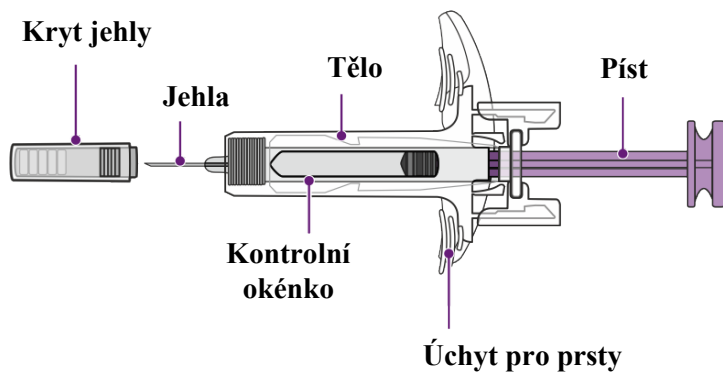
- Uchovávejte v chladničce do 30 minut před použitím.
- Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- **Chraňte před mrazem.**
- **Nepoužívejte**, pokud byl přípravek ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 12 hodin.

### Upozornění

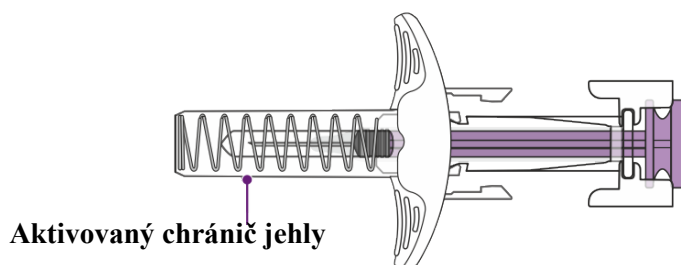
- Předplněná injekční stříkačka smí být použita pouze jednou a poté musí být zlikvidována.
- **Nesdílejte** svoji předplněnou injekční stříkačku Benlysta s jinou osobou.
- **Netřepejte** s ní.
- **Nepoužívejte** ji pokud Vám spadla na tvrdý povrch.
- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve, než jste připraven(a) aplikovat injekci.

## Části předplněné injekční stříkačky Benlysta

### *Před použitím*

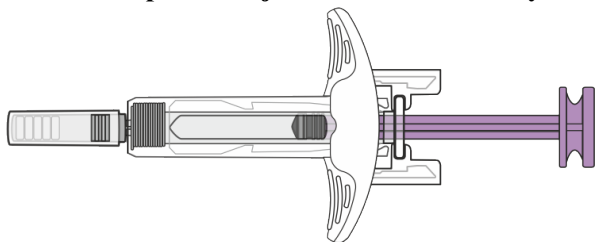


### *Po použití — jehla je zakryta chráničem*

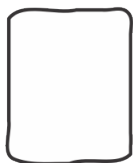


## Pomůcky potřebné pro aplikaci injekce

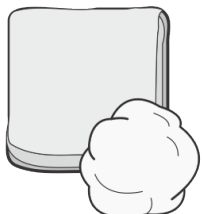
### Předplněná injekční stříkačka Benlysta



**Tampon napuštěný alkoholem**  
(není přiloženo)



**Gázový polštářek nebo kousek vaty**  
(není přiloženo)



## 1. Příprava a kontrola pomůcek

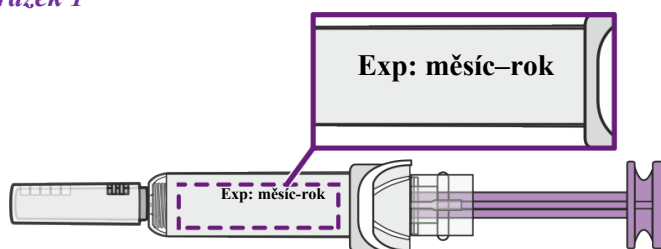
### Připravte si pomůcky

- Vymějte z chladničky jeden uzavřený zásobník obsahující předplněnou injekční stříkačku.
- Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a umístěte následující pomůcky Vám na dosah:
  - předplněnou injekční stříkačku Benlysta;
  - tampon napuštěný alkoholem (*není součástí balení*);
  - gázový polštářek nebo kousek vaty (*není součástí balení*);
  - nádobu s těsným víkem pro likvidaci injekční stříkačky (*není součástí balení*).
- **Neaplikujte injekci**, pokud nemáte vše výše uvedené k dispozici.

### Zkontrolujte datum použitelnosti

- Odlepte fólii ze zásobníku a vyjměte předplněnou injekční stříkačku uchopením uprostřed jejího těla.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na předplněné injekční stříkačce (*Obrázek 1*).

*Obrázek 1*



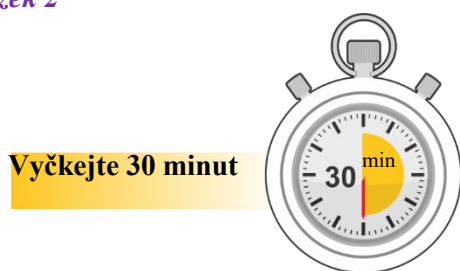
- **Nepoužívejte** v případě, že již uplynulo datum použitelnosti.

## 2. Připravte a zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

### Nechte ohřát na pokojovou teplotu

- Ponechte injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě (*Obrázek 2*). Aplikace chladného přípravku Benlysta může trvat déle a může být nepříjemná.

*Obrázek 2*



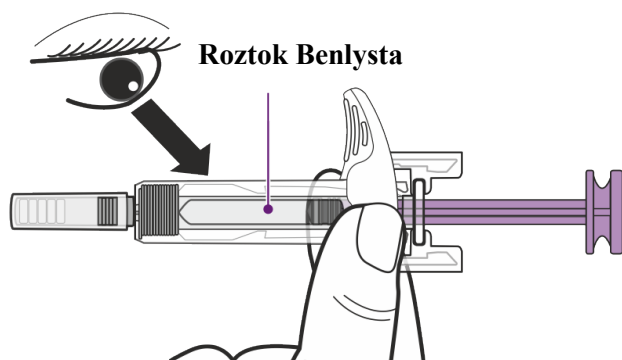
- V žádném případě injekční stříkačku **neohřívajte**, například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- **Nesundávejte** v tomto kroku kryt jehly.

### Zkontrolujte roztok Benlysta

- Podívejte se do kontrolního okénka a zkontrolujte, zda je roztok Benlysta bezbarvý nebo má nažloutlou barvu (*Obrázek 3*).

Je normální, pokud v roztoku uvidíte jednu nebo více vzduchových bublin.

**Obrázek 3**

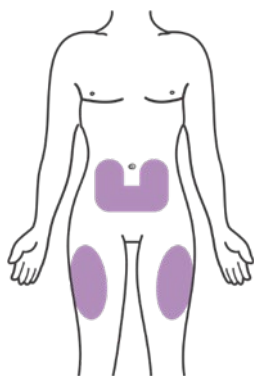


- **Nepoužívejte přípravek**, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.

### 3. Vyberte a očistěte místo vpichu

- Vyberte si místo pro vpich injekce (břicho nebo stehno), jak je vyobrazeno na *Obrázku 4*.

**Obrázek 4**



- Pokud k podání úplné dávky potřebujete 2 injekce a použijete pro vpichy stejné místo, ponechte mezi oběma vpichy vzdálenost alespoň 5 cm.
- **Neaplikujte** injekci pokaždé do stejného místa. To zabrání ztvrdnutí kůže.
- **Neaplikujte** do míst, kde je kůže tenká, pohmožděná, červená nebo tvrdá.
- **Nevpichujte** injekci ve vzdálenosti menší než 5 cm od pupku.

### Očistěte místo vpichu

- Umyjte si ruce.
- Místo vpichu otřete tamponem napuštěným alkoholem (*Obrázek 5*). Nechte kůži oschnout.

**Obrázek 5**

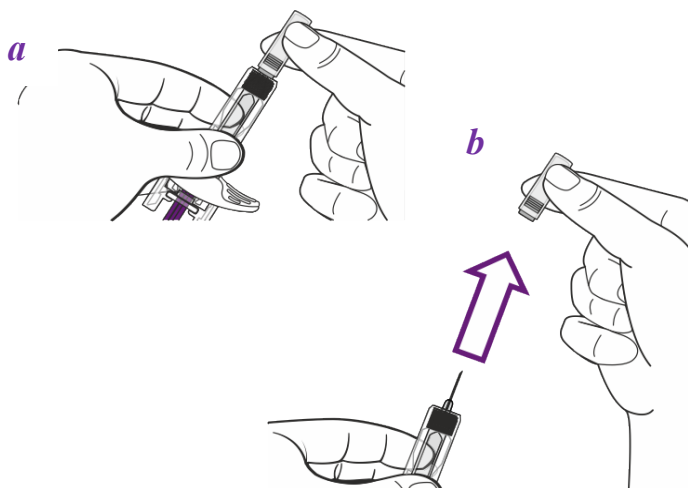


- **Nedotýkejte se** tohoto místa, dokud neaplikujete injekci.

#### 4. Připravte se na aplikaci injekce

- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve než těsně před aplikací injekce.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za tělo jehlou směrem od sebe (*Obrázek 6a*).
- Odstraňte kryt jehly rovným tahem (*Obrázek 6b*).

*Obrázek 6*



Na konci jehly můžete pozorovat kapku roztoku. To je normální.

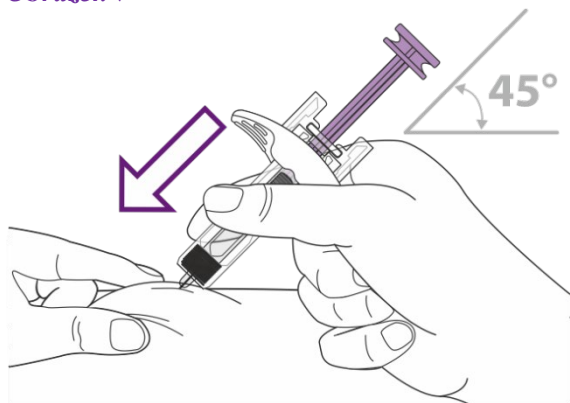
- **Nedovolte**, aby se jehla dotkla jakéhokoliv povrchu.
- **Neodstraňujte** žádné vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- **Nevracejte** kryt jehly zpět na injekční stříkačku.

#### 5. Aplikujte přípravek Benlysta

##### Zaveďte jehlu

- Držte injekční stříkačku v jedné ruce.
- Volnou rukou jemně stiskněte kůži kolem místa vpichu (*Obrázek 7*).
- Zaveďte celou jehlu do sevřené oblasti kůže v mírném úhlu ( $45^\circ$ ) pohybem, jak zobrazuje šipka.

*Obrázek 7*

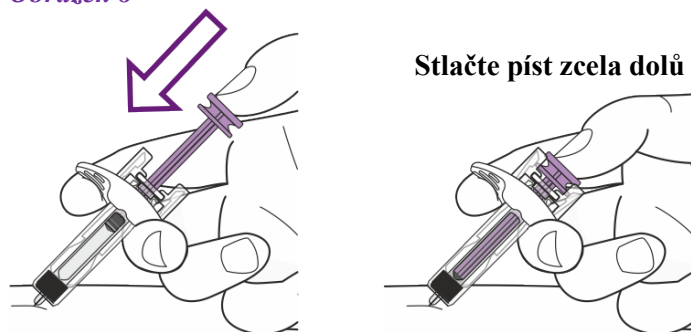


- Po zavedení celé jehly uvolněte stisknutou kůži.

##### Dokončete aplikaci injekce

- Stlačte píst zcela dolů, až dojde k aplikaci celé dávky (Obrázek 8).

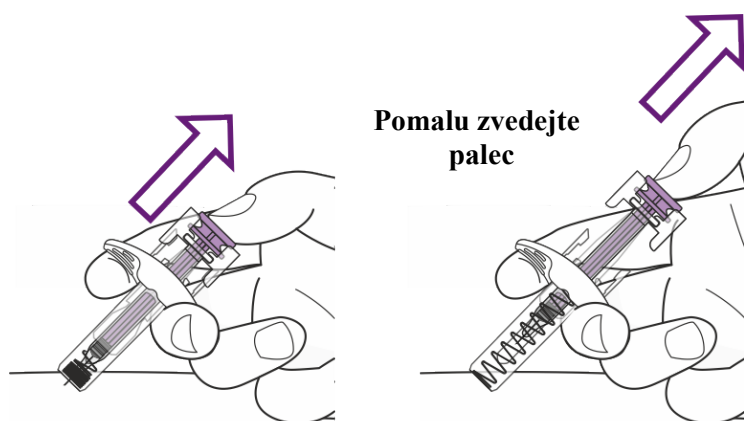
Obrázek 8



Přidržíte stříkačku, pomalu pohybujte palcem zpět a nechte píst, aby se vrátil zpět do původní polohy (Obrázek 9).

Jehla se automaticky zasune nahoru do chrániče jehly.

Obrázek 9



## 6. Likvidace a kontrola

### Zlikvidujte použitou injekční stříkačku

- Použitou injekční stříkačku a kryt jehly vyhod'te do nádoby s pevným víkem.
- Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o pokyny, jak správně zlikvidovat použitou injekční stříkačku nebo nádobu s použitými injekčními stříkačkami.
- **Nerecyklujte ani nevyhazujte** použitou injekční stříkačku nebo nádobu s použitými injekčními stříkačkami do domácího odpadu.

### Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu může být malé množství krve.

- V případě potřeby přitiskněte na místo vpichu kousek vaty nebo gázu.
- **Neotírejte** místo vpichu.



## Příbalová informace: informace pro pacienta

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

belimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta používat
3. Jak se přípravek Benlysta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benlysta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Benlysta a k čemu se používá

**Přípravek Benlysta jako infuze je léčivý přípravek, který se používá k léčbě lupusu** (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých a dětí (ve věku 5 let a starších), u kterých je onemocnění navzdory standardní léčbě stále vysoce aktivní. Přípravek Benlysta se v kombinaci s dalšími léky používá také k léčbě dospělých (ve věku 18 let a starších) s aktivní lupusovou nefritidou (zánět ledvin související s lupusem).

Lupus je onemocnění, při kterém imunitní systém (systém který bojuje proti infekci) napadá Vaše vlastní buňky a tkáně, což způsobuje zánět a poškození orgánu. Může postihnout téměř jakýkoli orgán v těle a předpokládá se, že se na onemocnění podílí určitý typ bílých krvinek nazývaných *B buňky* (*B lymfocyty*).

Přípravek Benlysta obsahuje **belimumab** (*monoklonální protilátka*). Ten snižuje počet B buněk v krvi blokováním účinku BLYS, což je bílkovina pomáhající B buňkám žít déle a u lidí s lupusem se nachází ve vysokých hladinách.

Přípravek Benlysta Vám bude podáván společně s obvyklou léčbou lupusu.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benlysta dostávat

##### Přípravek Benlysta nesmíte používat:

- jestliže jste **alergický(á)** na belimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodu 6*).
- ➔ Pokud se Vás toto může týkat, **poradte se se svým lékařem.**

## Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Benlysta používat, informujte svého lékaře

- jestliže máte v současné době nebo dlouhodobě **infekci** nebo často trpíte infekcemi (*viz bod 4*). Váš lékař rozhodne, zda můžete dostávat přípravek Benlysta.
- jestliže se plánujete nechat **očkovat nebo jste v nedávné době byl(a) očkovan(a)** (během posledních 30 dnů). Určité typy vakcín nemají být podány před léčbou nebo v průběhu léčby přípravkem Benlysta.
- jestliže máte lupus, který **postihuje nervový systém**.
- jestliže **jste HIV pozitivní** nebo máte nízké hladiny imunoglobulinů.
- jestliže trpíte nebo jste prodělal(a) **žloutenku (hepatitidu) typu B nebo C**.
- jestliže jste podstoupil(a) **orgánovou transplantaci** nebo **transplantaci kostní dřeně** nebo **transplantaci kmenových buněk**.
- jestliže jste měl(a) **rakovinu**.

➔ Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **sdělte to svému lékaři**.

### Deprese a sebevražda

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu, včetně dokonané sebevraždy. Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) některý z těchto stavů. Pokud se u Vás kdykoli objeví nové příznaky nebo se ty stávající zhorší:

➔ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

Cítíte-li se deprimovaný(á) nebo myslíte na sebepoškození nebo spáchání sebevraždy, může být vhodné se svěřit příbuznému nebo dobrému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, že mají obavy při změnách Vaší nálady nebo chování.

### Věnujte pozornost důležitým příznakům

Lidé užívající léky, které ovlivňují jejich imunitní systém, mohou být více ohroženi infekcemi, včetně vzácné, ale závažné mozkové infekce nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

➔ **Přečtěte si informace „Zvýšené riziko infekce mozku“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Aby se zlepšila sledovanost tohoto přípravku, má Váš lékař zaznamenat číslo šarže přípravku Benlysta. Doporučuje se zaznamenat tuto informaci pro případ dotazů v budoucnu.

### Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k používání u:

- dětí mladších než 5 let se SLE
- dětí a dospívajících (mladších než 18 let) s aktivní lupusovou nefritidou.

### Další léčivé přípravky a Benlysta

**Informujte svého lékaře** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky ovlivňující Váš imunitní systém, a to včetně jakýchkoliv léků, které ovlivňují B-lymfocyty (užívané k léčbě rakoviny nebo zánětlivých onemocnění).

Užívání takových léků společně s přípravkem Benlysta může snižovat účinnost Vašeho imunitního systému. To může zvyšovat riziko závažné infekce.

## Těhotenství a kojení

### Antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět

- **Používejte účinnou formu antikoncepce**, pokud se léčíte přípravkem Benlysta a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky.

### Těhotenství

**Přípravek Benlysta se obvykle nedoporučuje, pokud jste těhotná.**

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **sdělte to svému lékaři**. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Benlysta používat.
- **Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Benlysta**, sdělte to svému lékaři.

### Kojení

**Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři**. Je pravděpodobné, že přípravek Benlysta může přecházet do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte ukončit léčbu přípravkem Benlysta v období kojení, nebo zda máte ukončit kojení.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Benlysta může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou snížit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### Důležité informace o složení přípravku Benlysta

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

## 3. Jak se přípravek Benlysta používá

Zdravotní sestra nebo lékař Vám budou podávat přípravek Benlysta pomocí kapačky do žíly (intravenózní infuze) déle než jednu hodinu.

### Dospělí a děti (ve věku 5 let a více)

Lékař určí správnou dávku v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučenou dávkou je 10 mg na 1 kilogram (kg) tělesné hmotnosti.

Přípravek Benlysta budete obvykle dostávat první den léčby a poté znovu za 14 a 28 dní. Dále se přípravek Benlysta obvykle podává jednou za 4 týdny.

### Léky, které se podávají před infuzí

Lékař může rozhodnout, že Vám před podáním přípravku Benlysta podá léky, které pomáhají snížit možné reakce na infuzi. Tyto léky mohou zahrnovat typ léku nazývaný antihistaminikum a lék k prevenci vysoké teploty. Budete pečlivě sledován(a) a pokud se u Vás objeví jakákoli reakce, budete léčen(a).

### Ukončení léčby přípravkem Benlysta

Váš lékař rozhodne, zda je potřeba ukončit léčbu přípravkem Benlysta.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### Alergické reakce – ihned vyhledejte lékařskou pomoc

Přípravek Benlysta může vyvolat reakci na infuzi nebo alergickou reakci (*reakci přecitlivělosti*).

Tyto reakce patří mezi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů). Mohou však být někdy závažné (méně časté, postihují až 1 ze 100 pacientů) a mohou být život ohrožující. Tyto závažné reakce se s větší pravděpodobností vyskytnou v den prvního nebo druhého podání přípravku Benlysta, mohou ale být opožděné a vyskytnout se o několik dní později.

**Pokud zpozorujete některý z následujících příznaků přecitlivělosti nebo reakce na infuzi, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, nebo vyhledejte pohotovost v nejbližší nemocnici:**

- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka;
- sípání, potíže s dýcháním nebo dušnost;
- vyrážka;
- svědění vedoucí ke vzniku svědivých puchýřků nebo kopřivky.

Vzácně se také mohou opožděně objevit méně závažné nežádoucí účinky po podání přípravku Benlysta, většinou 5 až 10 dní po podání injekce. Ty zahrnují příznaky jako vyrážka, pocit na zvracení, únava, bolest svalů, bolest hlavy nebo otok obličeje.

**Objeví-li se u Vás tyto příznaky, zejména pokud zaznamenáte dva nebo více těchto příznaků:**

➔ **oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

### **Infekce**

Přípravek Benlysta u Vás může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, včetně infekce močových cest a dýchacích cest, mladší děti mohou být vystaveny zvýšenému riziku. Tyto infekce jsou velmi časté a mohou postihnout více než 1 pacienta z 10. Některé infekce mohou být závažné a ve výjimečných případech mohou způsobit smrt.

**Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků infekce:**

- horečka a/nebo zimnice;
- kašel, problémy s dýcháním;
- průjem, zvracení;
- pocit pálení při močení; časté močení;
- teplá, zarudlá nebo bolestivá kůže nebo vředy na těle.

➔ **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

### **Deprese a sebevražda**

Během léčby přípravkem Benlysta se vyskytla hlášení deprese, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu. Deprese může postihnout až 1 z 10 osob, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu mohou postihnout až 1 ze 100 osob. Cítíte-li se deprimovaný(á), myslíte-li na sebepoškozování nebo máte jiné stresující myšlenky nebo jste deprimovaný(á) a zaznamenáte, že se Váš stav zhoršuje nebo se objevují nové příznaky:

➔ **Kontaktujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.**

### **Zvýšené riziko infekce mozku**

Léky, které oslabují Váš imunitní systém, jako je přípravek Benlysta, Vás mohou vystavit vyššímu riziku vzniku vzácné, ale závažné a život ohrožující mozkové infekce nazývané *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML).

**Příznaky PML zahrnují:**

- ztrátu paměti;
- potíže s myšlením;
- potíže s mluvením nebo chůzí;
- ztrátu zraku.

➔ **Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte některý z těchto příznaků nebo podobné problémy, které přetrvávají několik dní.**

Pokud jste již měl(a) tyto příznaky před zahájením léčby přípravkem Benlysta:

➔ **informujte svého lékaře ihned**, pokud zjistíte jakékoli změny těchto příznaků.

### **Další možné nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **více než 1 pacienta z 10**:

- bakteriální infekce (viz výše odstavec „Infekce“).

#### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 pacienta z 10**:

- vysoká teplota nebo horečka;
- svědivá vyrážka s pupínky (kopřivka), kožní vyrážka;
- nízký počet bílých krvinek (lze poznat z krevních testů);
- infekce nosu, hrdla nebo žaludku;
- bolest končetin;
- migréna;
- pocit na zvracení, průjem.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Benlysta uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

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

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Benlysta obsahuje**

- Léčivou látkou je belimumab.  
Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 120 mg belimumabu.  
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 400 mg belimumabu.  
Po rekonstituci je koncentrace roztoku belimumabu 80 mg/ml.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E 330), natrium-citrát (E 331), sacharóza a polysorbát 80. Další informace naleznete v bodu 2 této příbalové informace „Důležité informace o složení přípravku Benlysta“.

## **Jak přípravek Benlysta vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Benlysta je dodáván jako bílý až téměř bílý prášek pro přípravu infuzního roztoku ve skleněné lahvičce se silikonizovanou gumovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### ***Návod pro použití a zacházení s léčivým přípravkem – rekonstituce, ředění a podávání***

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

#### **1) Jak se přípravek Benlysta rekonstruuje**

Rekonstituce a ředění se musí provádět za aseptických podmínek.

Lahvičku ponechejte po dobu 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.

**UPOZORNĚNÍ: injekční lahvičky o objemu 5 ml a 20 ml se rekonstruuji odlišným objemem rozpouštědla, viz níže:**

#### **120mg injekční lahvička**

Injekční lahvička pro jednorázové použití obsahující 120 mg přípravku Benlysta se rekonstruuje 1,5 ml vody pro injekci, aby vznikla cílová koncentrace belimumabu 80 mg/ml.

#### **400mg injekční lahvička**

Injekční lahvička pro jednorázové použití obsahující 400 mg přípravku Benlysta se rekonstruuje 4,8 ml vody pro injekci, aby vznikla cílová koncentrace belimumabu 80 mg/ml.

| <b>Množství přípravku Benlysta</b> | <b>Velikost injekční lahvičky</b> | <b>Objem rozpouštědla</b> | <b>Cílová koncentrace</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>120 mg</b>                      | 5 ml                              | 1,5 ml                    | 80 mg/ml                  |
| <b>400 mg</b>                      | 20 ml                             | 4,8 ml                    | 80 mg/ml                  |

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 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.

#### **2) Před naředěním přípravku Benlysta**

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

#### **120mg injekční lahvička**

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



### **400mg injekční lahvička**

Po rekonstituci lze z každé injekční lahvičky o objemu 20 ml odebrat objem 5 ml (odpovídající 400 mg belimumabu).

#### **3) Jak ředit roztok pro infuzi**

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 přítomné žádné částice nebo zda není jakkoli zbarvený. Pokud jsou přítomné částice hmoty nebo zbarvení, roztok znehodnoťte.

Rekonstituovaný roztok, pokud se nepoužije okamžitě, je nutné chránit před přímým slunečním světlem a uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Roztoky naředěné do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 0,45% injekčního roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml) nebo Ringerova roztoku s laktátem mohou být uchovávány při teplotě 2 °C - 8 °C nebo při pokojové teplotě (15 °C - 25 °C).

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

#### **4) Jak se naředěný roztok podává**

Přípravek Benlysta se podává infuzí po dobu 1 hodiny.

Přípravek Benlysta se nesmí podávat ve stejné intravenózní lince společně s dalšími přípravky. Mezi přípravkem Benlysta a vaky z polyvinylchloridu ani polyolefinu nebyly pozorovány žádné inkompability.