

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benlysta 120 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera 120 mg belimumabu. Po rekonstytucji roztwór zawiera 80 mg belimumabu na ml.

Belimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\lambda$ , wytwarzanym na linii komórek ssaków (NS0) z zastosowaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Lek Benlysta jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie lekiem Benlysta powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SLE. Wlewy leku Benlysta powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel medyczny przeszkolony w zakresie prowadzenia terapii przy zastosowaniu wlewów. Podanie leku Benlysta może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny. Obserwowano występowanie ciężkich reakcji ostrej nadwrażliwości u pacjentów kilka godzin po podaniu wlewu. Obserwowano też nawrót istotnych klinicznie reakcji pomimo wcześniejszego odpowiedniego leczenia tych objawów (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dlatego lek Benlysta należy podawać w miejscu, gdzie natychmiast dostępne są środki niezbędne do leczenia takich reakcji. Pacjenci powinni pozostawać w szpitalu pod nadzorem klinicznym przez pewien czas (przez kilka godzin) co najmniej po pierwszych 2 wlewach, ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji.

Pacjenci leczeni lekiem Benlysta powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości oraz możliwości opóźnienia ich wystąpienia oraz nawrocie objawów. Należy dostarczyć ulotkę pacjentowi przed każdym podaniem leku Benlysta (patrz punkt 4.4).

Nie ma danych lub dostępne są niewystarczające dane na temat działań leku Benlysta u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też nie zaleca się stosowania leku Benlysta w tych przypadkach (patrz punkt 4.4).

### Dawkowanie

Przed wlewem leku Benlysta można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez (patrz punkt 4.4).

Zalecany schemat dawkowania: 10 mg/kg produktu Benlysta w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie. Należy stale monitorować stan pacjenta. Jeżeli po 6 miesiącach leczenia produktem Benlysta nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć przerwanie stosowania tego leku.

#### Szczególne populacje

##### *Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa produktu Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone do <1,6% badanej populacji. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. W przypadku gdy zastosowanie leku Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku zostanie uznane za konieczne, nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Niewydolność nerek*

Belimumab oceniano u ograniczonej liczby pacjentów z SLE i niewydolnością nerek. Na podstawie dostępnych informacji wiadomo, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ze względu na brak danych (patrz punkt 5.2).

##### *Niewydolność wątroby*

Nie przeprowadzono badań leku Benlysta z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wymagali dostosowania dawek (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Benlysta u dzieci (w wieku do 18 lat). Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt Benlysta podaje się dożylnie w postaci wlewów. Przed podaniem musi on zostać poddany rekonstytucji i rozcieńczeniu. Instrukcje dotyczące rekonstytucji, rozcieńczania i przechowywania tego produktu leczniczego przed jego podaniem – patrz punkt 6.6.

Wlew produktu Benlysta powinien trwać 1 godzinę.

Nie należy podawać produktu Benlysta w postaci bolusu dożylnego.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew dożylny, wówczas można zmniejszyć szybkość wlewu lub można go przerwać. Wlew należy natychmiast przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja niepożądana potencjalnie zagrażająca życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Leku Benlysta nie badano w następujących grupach pacjentów, w związku z czym nie zaleca się stosowania w tych przypadkach:

- ciężki czynny toczeń ośrodkowego układu nerwowego

- ciężkie czynne toczniowe zapalenie nerek (patrz punkt 5.1)
- zakażenie wirusem HIV
- wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie lub obecnie
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) lub niedobór IgA (IgA <10 mg/dl)
- stan po przeszczepieniu ważnego narządu lub komórek pnia układu krwiotwórczego/szpiku kostnego, bądź po przeszczepieniu nerki.

#### Stosowanie produktu równocześnie z terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B lub z cyklofosfamidem

Nie badano stosowania produktu Benlysta w skojarzeniu z inną terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B ani z podawanym dożylnie cyklofosfamidem. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Benlysta równocześnie z inną terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B lub z cyklofosfamidem.

#### Reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości

Podanie produktu Benlysta może powodować reakcje nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny, które mogą być ciężkie i śmiertelne. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji należy przerwać podawanie produktu Benlysta i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest największe podczas dwóch pierwszych wlewów; jednak należy mieć je na uwadze przy każdym podaniu leku. U pacjentów z historią alergii wielolekowej lub znaczną nadwrażliwością ryzyko może być większe.

Przed wlewem leku Benlysta można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez. Nie ma wystarczających danych, aby określić czy premedykacja zmniejsza częstość lub nasilenie reakcji na wlew dożylny.

W badaniach klinicznych ciężkie reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości występowały u około 0,9% pacjentów i obejmowały reakcje anafilaktyczne, bradykardię, hipotonię, obrzęk naczynioruchowy i duszność. Reakcje na wlew dożylny występowały częściej podczas pierwszych dwóch wlewów, a ich częstość zazwyczaj zmniejszała się podczas kolejnych wlewów (patrz punkt 4.8). Obserwowano występowanie ciężkich reakcji u pacjentów kilka godzin po podaniu wlewu. Obserwowano też nawrót istotnych klinicznie reakcji pomimo wcześniejszego odpowiedniego leczenia objawów (patrz punkt 4.2 i 4.8). Dlatego lek Benlysta należy podawać w miejscu, gdzie natychmiast dostępne są środki niezbędne do leczenia takich reakcji. Pacjenci powinni pozostawać w szpitalu pod nadzorem klinicznym przez pewien czas (przez kilka godzin) przynajmniej po pierwszych 2 wlewach, ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości w dniu podania wlewu lub następnego dnia, a także otrzymać informację o możliwych objawach oraz możliwości wystąpienia nawrotu. Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku wystąpienia takich objawów natychmiast zwrócili się po pomoc medyczną. Należy dostarczyć ulotkę pacjentowi przed każdym podaniem leku Benlysta (patrz punkt 4.2).

#### Zakażenia

Mechanizm działania leku Benlysta może zwiększyć potencjalne ryzyko rozwoju zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Lekarze powinni zachować ostrożność przy rozważaniu zastosowania leku Benlysta u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Pacjenci otrzymujący jakiekolwiek leczenie z powodu przewlekłych zakażeń nie powinni rozpoczynać leczenia lekiem Benlysta. Pacjenci, u których wystąpi zakażenie w trakcie leczenia lekiem Benlysta, powinni być uważnie monitorowani. Ryzyko związane ze stosowaniem leku Benlysta u pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą jest nieznane.

#### Immunizacja

Nie należy podawać żywych szczepionek w okresie 30 dni przed podaniem leku Benlysta lub równocześnie z tym lekiem, gdyż nie określono bezpieczeństwa klinicznego takiego postępowania.

Nie ma dostępnych danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów leczonych lekiem Benlysta. Ze względu na swój mechanizm działania, belimumab może mieć niekorzystny wpływ na odpowiedź na szczepienie. Skuteczność szczepień wykonanych w trakcie leczenia lekiem Benlysta jest nieznana. Ograniczone dane sugerują, że lek Benlysta nie wykazuje istotnego wpływu na zdolność do utrzymania ochronnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie wykonaną przed jego zastosowaniem. W badaniu cząstkowym obserwowano, że u niewielkiej grupy pacjentów, którzy wcześniej otrzymali szczepienie przeciwko tężcowi, pneumokokom lub grypie ochronne miana przeciwciał utrzymywały się po leczeniu lekiem Benlysta. Dostępne dane są niewystarczające do tego, aby określić zdolność osób otrzymujących lek Benlysta do wytworzenia odporności po otrzymaniu szczepienia.

#### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Leki immunomodulacyjne, w tym belimumab mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu leczenia belimumabem u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie, jak również przy rozważaniu kontynuowania takiego leczenia u pacjentów, u których rozpoznano chorobę nowotworową. Nie badano pacjentów, u których występował nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka skóry (podstawniokomórkowego lub płaskonabłonkowego), a także raka szyjki macicy, który został całkowicie usunięty chirurgicznie lub odpowiednio leczony.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### *Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Benlysta oraz przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki leku.

#### *Ciąża*

Dane na temat stosowania leku Benlysta u kobiet w ciąży są ograniczone. Nie przeprowadzono formalnych badań. Poza oczekiwanym działaniem farmakologicznym, czyli redukcją liczby limfocytów B, badania prowadzone na małpach nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na funkcje związane z reprodukcją (patrz punkt 5.3). Leku Benlysta nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy lek Benlysta jest wydzielany do mleka lub czy jest on wchłaniany do krążenia systemowego po przyjęciu doustnym. Wykryto jednak belimumab w mleku samic małp, które otrzymywały dawkę 150 mg/kg co 2 tygodnie. Ponieważ przeciwciała matczyne (IgG) są wydzielane do mleka matki, zaleca się, aby podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zrezygnować z leczenia lekiem Benlysta, z uwzględnieniem korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

#### *Płodność*

Nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu Benlysta na płodność u ludzi. Nie oceniano formalnie wpływu na płodność samców i samic w badaniach prowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na takie aktywności na podstawie właściwości farmakologicznych produktu Benlysta. Podczas rozważania zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Benlysta.

## 4.8 Działania niepożądane

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Bezpieczeństwo produktu Benlysta u pacjentów z SLE oceniano w 3 badaniach kontrolowanych za pomocą placebo.

Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji na produkt Benlysta w dawce 10 mg/kg u 674 pacjentów z SLE, w tym 472 osób otrzymujących lek przez okres przynajmniej 52 tygodni. Przedstawione dane na temat bezpieczeństwa, u niektórych pacjentów obejmują dane wykraczające poza tydzień 52. Pacjenci otrzymywali lek Benlysta w dawce 10 mg/kg, dożylnie, w ciągu 1 godziny, w dniach 0, 14, 28, a następnie co 28 dni przez 52 tygodnie.

Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie jedną lub więcej spośród następujących terapii przeciw SLE: kortykosteroidy, produkty lecznicze o działaniu immunomodulacyjnym, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Reakcje niepożądane obserwowano u 93% pacjentów leczonych produktem Benlysta oraz u 92% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów z SLE leczonych produktem Benlysta w połączeniu ze standardowym leczeniem oraz z częstością o  $\geq 1\%$  większą niż wśród pacjentów otrzymujących placebo) były: nudności, biegunka i gorączka. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 7% zarówno w grupie pacjentów leczonych lekiem Benlysta, jak i w grupie placebo.

### *Tabela działań niepożądanych*

Reakcje niepożądane zostały wymienione poniżej według klas układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Użyto następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często  $\geq 1/10$

Często od  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Niezbyt często od  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

| Klasa układu narządów                             | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia bakteryjne i pasożytnicze               | Często         | Zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Często         | Leukopenia                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Często         | Reakcje nadwrażliwości*                                                                                                                 |
|                                                   | Niezbyt często | Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy                                                                                          |
| Zaburzenia psychiczne                             | Często         | Depresja, bezsenność                                                                                                                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Często         | Migrena                                                                                                                                 |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Bardzo często  | Biegunka, nudności                                                                                                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Niezbyt często | Pokrzywka, wysypka                                                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często         | Bóle kończyn                                                                                                                            |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Często         | Reakcje na wlew dożylny*, gorączka                                                                                                      |

\*„Reakcje nadwrażliwości” obejmują grupę zaburzeń, w tym anafilaksję, i mogą objawiać się szeregiem różnych objawów, takich jak spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inna forma wysypki, świąd oraz duszność. „Reakcje na wlew dożylny” obejmują grupę zaburzeń, które mogą objawiać się szeregiem różnych objawów, takich jak bradykardia, bóle mięśni, bóle głowy, wysypka, pokrzywka, gorączka, spadek ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy i bóle stawów. Ze względu na nakładanie się objawów i dolegliwości nie zawsze możliwe jest dokonanie rozróżnienia pomiędzy reakcjami nadwrażliwości i reakcjami na wlew dożylny.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości: Częstość występowania reakcji na wlew dożylny i reakcji nadwrażliwości występujących w trakcie wlewów lub w tym samym dniu wynosiła 17% w grupie pacjentów otrzymujących lek Benlysta oraz u 15% pacjentów w grupie placebo, natomiast odsetki pacjentów, u których konieczne było całkowite przerwanie leczenia, wynosiły odpowiednio 1% i 0,3%. Takie reakcje były obserwowane głównie w dniu podania wlewu, ale reakcje ostrej nadwrażliwości mogą wystąpić też następnego dnia po podaniu leku. U pacjentów z historią alergii wielolekowej lub znaczną nadwrażliwością ryzyko wystąpienia reakcji może być większe.

Zakażenia: Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 70% w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz 67% w grupie otrzymującej placebo. Zakażeniami, które występowały u co najmniej 3% pacjentów leczonych lekiem Benlysta oraz z częstością o co najmniej 1% większą niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, były: zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit. Ciężkie zakażenia występowały u 5% pacjentów otrzymujących lek Benlysta lub placebo. Zakażenia wymagające przerwania leczenia występowały u 0,6% pacjentów otrzymujących lek Benlysta oraz u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono wystąpienie zakażeń oportunistycznych u trzech

pacjentów, którzy byli leczeni lekiem Benlysta. W jednym przypadku związek przyczynowy jest mało prawdopodobny. Nie zgłoszono przypadków zakażeń oportunistycznych w grupie placebo.

**Leukopenia:** Częstość występowania leukopenii zgłoszonej jako zdarzenie niepożądane wynosiła 4% w grupie leku Benlysta oraz 2% w grupie placebo.

**Zaburzenia psychiczne:** Bezsenność występowała u 7% pacjentów w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz u 5% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Depresję obserwowano u 5% i 4% pacjentów odpowiednio w grupie leku Benlysta i w grupie placebo.

**Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego:** U pacjentów otyłych (wskaźnik masy ciała BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) leczonych lekiem Benlysta odnotowano większą częstość występowania nudności, wymiotów i biegunk w porównaniu z grupą placebo, jak też w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała (BMI  $\geq 18,5$  do  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Żadne z tych zaburzeń żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów otyłych nie miały charakteru zdarzeń poważnych.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego z przedawkowaniem leku Benlysta.

Dwie dawki do 20 mg/kg, podane w odstępie 21 dni we wlewie dożylnym u ludzi nie powodowały wzrostu częstości występowania ani stopnia nasilenia reakcji niepożądanych w porównaniu z dawkami 1, 4 lub 10 mg/kg.

W razie niezamierzonego przedawkowania, pacjenta należy uważnie obserwować, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA26

#### *Mechanizm działania*

Benlysta jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\lambda$ , swoistym dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS, określane także jako BAFF i TNFSF13B). Benlysta blokuje wiązanie rozpuszczalnego BLyS, czynnika przeżywalności limfocytów B, z jego receptorami na tych limfocytach. Benlysta nie wiąże się bezpośrednio z limfocytami B, lecz przylączając się do BLyS uniemożliwia przeżycie limfocytom B, w tym także limfocytom B autoreaktywnym, jak też redukuje różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające immunoglobuliny.

Poziom BLyS jest podwyższony u pacjentów z SLE i innymi chorobami autoimmunologicznymi. Obserwowano związek pomiędzy poziomem BLyS w osoczu i aktywnością SLE. Względny udział poziomu BLyS w patofizjologii SLE nie jest do końca wyjaśniony.

#### *Działania farmakodynamiczne*

W badaniach klinicznych obserwowano zmiany poziomu biomarkerów. U pacjentów z hipergammaglobulinemią obserwowano normalizację poziomu IgG do tygodnia 52 u 49% i 20% pacjentów otrzymujących odpowiednio lek Benlysta oraz placebo.

W grupie pacjentów z przeciwciałami anti-dsDNA, u 16% osób leczonych lekiem Benlysta nastąpiła konwersja do nieoznaczalnego miana przeciwciał anti-dsDNA, w porównaniu z 7% pacjentów otrzymujących placebo do tygodnia 52.

U pacjentów z niskim poziomem dopełniacza obserwowano normalizację C3 i C4 do tygodnia 52 u odpowiednio 38% i 44% pacjentów leczonych lekiem Benlysta oraz 17% i 19% pacjentów otrzymujących placebo.

Z grupy przeciwciał antyfosfolipidowych, oznaczano tylko przeciwciała antykardiolipinowe. Dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgA obserwowano zmniejszenie miana o 37 % w 52 tygodniu ( $p=0,0003$ ), dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG obserwowano zmniejszenie miana o 26 % w 52 tygodniu ( $p=0,0324$ ), dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM obserwowano zmniejszenie miana o 25 % w 52 tygodniu ( $p=NS$ ; 0,46).

W tygodniu 52 obserwowano istotną redukcję poziomu krążących limfocytów B, w tym limfocytów nieaktywnych, aktywowanych, komórek plazmatycznych, a także podgrupy limfocytów B związanych z SLE.

### *Immunogenność*

Czułość oznaczenia przeciwciał neutralizujących oraz nieswoistych przeciwciał przeciwko lekom (ADA) jest ograniczona w wyniku obecności aktywnego leku w pobranych próbkach. W związku z tym rzeczywista częstość występowania przeciwciał neutralizujących oraz nieswoistych przeciwciał przeciwko lekom w badanej populacji pozostaje nieznana.

W dwóch badaniach fazy III, u 4 z 563 (0,7%) pacjentów w grupie dawki 10 mg/kg oraz u 27 z 559 (4,8%) pacjentów w grupie dawki 1 mg/kg uzyskano dodatni wynik badania w kierunku utrzymujących się przeciwciał przeciwko belimumabowi.

W badaniach fazy III wśród pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami obserwowano reakcje na wlew dożylny w dniu podania leku u odpowiednio 1/10 (10%), 2/27 (7%) i 1/4 (25%) pacjentów odpowiednio z grupy placebo, dawki 1 mg/kg i dawki 10 mg/kg; wszystkie te reakcje na wlew dożylny miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie obserwowano ciężkich reakcji. U kilku pacjentów z przeciwciałami ADA odnotowano poważne/ciężkie zdarzenia niepożądane. Częstość występowania reakcji na wlew dożylny wśród pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami była porównywalna do częstości występowania tych reakcji u pacjentów bez przeciwciał ADA, wynoszącej 75/552 (14%), 78/523 (15%) i 83/559 (15%) odpowiednio w grupie placebo oraz w grupach dawek 1 mg/kg i 10 mg/kg.

### *Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne*

Skuteczność produktu Benlysta oceniano w 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach z udziałem 1684 pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SLE według kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego. U pacjentów tych występował aktywny SLE, zdefiniowany jako wynik SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment - narodowa ocena bezpieczeństwa estrogenów w toczniu rumieniowatym układowym; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - wskaźnik aktywności choroby w toczniu rumieniowatym układowym)  $\geq 6$  oraz jako obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (miano ANA  $\geq 1:80$  i/lub obecność anty-dsDNA [ $\geq 30$  jednostek/ml]) w badaniu przesiewowym. Pacjenci otrzymywali stały schemat leczenia SLE, obejmujący następujące leki (w monoterapii lub w skojarzeniu): kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, NLPZ lub inne leki immunosupresyjne. Schemat obu badań był podobny, z wyjątkiem tego, że badanie BLISS-76 trwało 76 tygodni, a badanie BLISS-52 trwało 52 tygodnie. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniano po 52 tygodniach.

Z badań tych wyłączono pacjentów z ciężkim, czynnym toczniowym zapaleniem nerek oraz pacjentów z ciężkim, czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Badanie BLISS-76 było prowadzone głównie w Ameryce Północnej i w Europie Zachodniej. Leki stosowane w ramach leczenia podstawowego obejmowały kortykosteroidy (76%;  $>7,5$  mg/dobę 46%), leki immunosupresyjne (56%) i leki przeciwmalaryczne (63%).

Badanie BLISS-52 przeprowadzono w Ameryce Południowej, Europie Wschodniej, Azji i Australii. Leki stosowane w ramach leczenia podstawowego obejmowały kortykosteroidy (96%; >7,5 mg/dobę 69%), leki immunosupresyjne (42%) i leki przeciwmalaryczne (67%).

W momencie rozpoczęcia badania u 52% pacjentów stwierdzono wysoką aktywność choroby (wynik SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), u 59% pacjentów występowały zmiany skórno-słuzówkowe, u 60% – zmiany w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, u 16% – objawy hematologiczne, u 11% – zajęcie nerek, a u 9% – zajęcie naczyń krwionośnych (wyjściowe stadium BILAG A lub B).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był złożony punkt końcowy (indeks odpowiedzi SLE), w którym odpowiedź zdefiniowano jako spełnienie każdego z następujących kryteriów w tygodniu 52 w porównaniu ze stanem wyjściowym:

- redukcja wyniku punktowego SELENA-SLEDAI o  $\geq 4$  punkty oraz
- niewystępowanie nowego wyniku domeny narządowej BILAG A ani 2 nowych wyników domeny narządowej BILAG B oraz
- niewystępowanie pogorszenia (wzrostu o  $>0,30$  punktu) w skali globalnej oceny lekarza (PGA)

Indeks odpowiedzi SLE mierzy poprawę w zakresie aktywności choroby SLE, bez pogorszenia w jakimkolwiek układzie narządów, bądź pogorszenia stanu ogólnego pacjenta.

**Tabela 1: Odsetek odpowiedzi w tygodniu 52**

| Odpowiedź                                                  | BLISS-76            |                                  | BLISS-52            |                                  | BLISS-76 i BLISS-52<br>łącznie |                                  |
|------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                                                            | Placebo*<br>(n=275) | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=273) | Placebo*<br>(n=287) | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=290) | Placebo*<br>(n=562)            | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=563) |
| Indeks odpowiedzi SLE                                      | 33,8%               | 43,2%<br>(p=0,021)               | 43,6%               | 57,6%<br>(p=0,0006)              | 38,8%                          | 50,6%<br>(p<0,0001)              |
| Stwierdzona różnica vs placebo                             |                     | 9,4%                             |                     | 14,0%                            |                                | 11,8%                            |
| Iloraz szans (95% CI) w porównaniu z placebo               |                     | 1,52<br>(1,07; 2,15)             |                     | 1,83 (1,30; 2,59)                |                                | 1,68<br>(1,32; 2,15)             |
| Składowe indeksu odpowiedzi SLE                            |                     |                                  |                     |                                  |                                |                                  |
| Odsetek pacjentów z redukcją wyniku 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)              |
| Odsetek pacjentów bez pogorszenia indeksu 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)               |
| Odsetek pacjentów bez pogorszenia oceny 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)              |

\* w połączeniu ze standardowym leczeniem/standardową opieką

W połączonej analizie obu badań odsetek pacjentów otrzymujących  $>7,5$  mg/dobę prednizonu (lub równoważnej dawki innego leku) na początku badania, u których dawkę kortykosteroidu zredukowano o co najmniej 25% do dawki równoważnej prednizonowi w dawce  $\leq 7,5$  mg/dobę w tygodniach 40 do 52, wynosił 17,9% w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz 12,3% w grupie otrzymującej placebo (p=0,0451).

Zaostrzenia w SLE były zdefiniowane jako zmodyfikowany wskaźnik zaostrzeń SLE SELENA-SLEDAI. Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia była większa w połączonej grupie pacjentów otrzymujących belimumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 110 i 84 dni, współczynnik ryzyka=0,84; p=0,012). Ciężkie zaostrzenia obserwowano u 15,6% pacjentów w grupie leku Benlysta w porównaniu do 23,7% w grupie placebo w okresie 52 tygodni obserwacji (obserwowane różnice w leczeniu = -8,1% ; współczynnik ryzyka=0,64, p=0,0011).

W przypadku leku Benlysta obserwowano poprawę w zakresie odczuwania zmęczenia w porównaniu z placebo w ocenie przy użyciu skali FACIT-Zmęczenie w analizie połączonej. Średnia zmiana

wyniku wyjściowego w tygodniu 52 była istotnie większa po zastosowaniu leku Benlysta niż po zastosowaniu placebo (4,70 w porównaniu z 2,46;  $p=0,0006$ ).

Analiza jednoczynnikowa i wieloczynnikowa pierwszorzędowego punktu końcowego w określonych z góry podgrupach wykazała, że największe korzyści wystąpiły u pacjentów z większą aktywnością choroby, w tym u pacjentów z wynikiem SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , pacjentów wymagających stosowania steroidów do uzyskania kontroli choroby, a także pacjentów z obniżonym poziomem dopełniacza.

Analiza post-hoc pozwoliła zidentyfikować podgrupy pacjentów z lepszą odpowiedzią na leczenie, takie jak pacjenci z niskim poziomem dopełniacza oraz obecnością przeciwciał anty-dsDNA przy rozpoczęciu badania, patrz tabela 2. Wśród tych pacjentów u 64,5% wyjściowy wynik SELENA-SLEDAI wynosił  $\geq 10$ .

**Tabela 2: Pacjenci z niskim poziomem dopełniacza i dodatnim wynikiem badania w kierunku przeciwciał anty-dsDNA przy rozpoczęciu badania**

| Podgrupa                                                                                                         | Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał anty-dsDNA i niski poziom dopełniacza |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                  | Placebo<br>(n=287)                                                                 | Benlysta<br>10 mg/kg<br>(n=305)          |
| <b>BLISS-76 i BLISS-52 łącznie</b>                                                                               |                                                                                    |                                          |
| Odsetek odpowiedzi SRI w tygodniu 52 (%)                                                                         | 31,7                                                                               | 51,5 ( $p<0,0001$ )                      |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 19,8                                     |
| Odsetek odpowiedzi SRI (z wyłączeniem zmian dopełniacza i przeciwciał anty-dsDNA) w tygodniu 52 (%)              | 28,9                                                                               | 46,2 ( $p<0,0001$ )                      |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 17,3                                     |
| <b>Ciężkie zaostrzenia w okresie 52 tygodni</b>                                                                  |                                                                                    |                                          |
| Pacjenci z ciężkim zaostrzeniem (%)                                                                              | 29,6                                                                               | 19,0                                     |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 10,6                                     |
| Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia [współczynnik ryzyka (95% CI)]                                         |                                                                                    | 0,61 (0,44, 0,85)<br>( $p=0,0038$ )      |
| Redukcja dawek prednizonu $\geq 25\%$ dawki wyjściowej do dawki $\leq 7,5$ mg/dobę w tygodniach od 40 do 52* (%) | (n=173)<br>12,1                                                                    | (n=195)<br>18,5 ( $p=0,0964$ )           |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 6,3                                      |
| <b>Poprawa wyjściowego wyniku w skali FACIT-Zmęczenie w tygodniu 52 (średnia)</b>                                | 1,99                                                                               | 4,21 ( $p=0,0048$ )                      |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 2,21                                     |
|                                                                                                                  |                                                                                    |                                          |
| <b>Tylko badanie BLISS-76</b>                                                                                    | <b>Placebo<br/>(n=131)</b>                                                         | <b>Benlysta<br/>10 mg/kg<br/>(n=134)</b> |
| Odsetek odpowiedzi SRI w tygodniu 76 (%)                                                                         | 27,5                                                                               | 39,6 ( $p=0,0160$ )                      |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                            |                                                                                    | 12,1                                     |

\* Wśród pacjentów z wyjściową dawką prednizonu  $>7,5$  mg/dobę

### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań leku Benlysta z jednej lub więcej podgrup populacji pacjentów pediatrycznych w SLE (informacje na temat stosowania leku u dzieci przedstawiono w punkcie 4.2).

### *Wiek i rasa*

W kontrolowanych badaniach klinicznych uczestniczyło zbyt mało pacjentów w wieku powyżej 65 lat, a także zbyt mało pacjentów rasy czarnej/pochodzenia afroamerykańskiego, aby możliwe było wyciągnięcie miarodajnych wniosków na temat wpływu wieku i rasy na wyniki kliniczne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne podane poniżej są oparte na oszacowaniach parametrów w populacji 563 pacjentów, którzy otrzymywali lek Benlysta w dawce 10 mg/kg w dwóch badaniach fazy III.

### *Wchłanianie*

Lek Benlysta podaje się w postaci wlewu dożylnego. Maksymalne stężenie belimumabu w surowicy zazwyczaj występuje przy zakończeniu wlewu dożylnego lub wkrótce potem. Maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 313 µg/ml (zakres: 173–573 µg/ml) w oparciu o symulację profilu stężenia w czasie z wykorzystaniem typowych wartości parametrów dla modelu farmakokinetycznego w populacji.

### *Dystrybucja*

Belimumab jest dystrybuowany do tkanek przy ogólnej objętości dystrybucji wynoszącej 5,29 litra.

### *Biotransformacja*

Belimumab jest białkiem, dla którego oczekiwanym szlakiem metabolicznym jest rozkład do niewielkich peptydów oraz pojedynczych aminokwasów przez szeroko rozpowszechnione enzymy proteolityczne. Nie przeprowadzono klasycznych badań biotransformacji.

### *Eliminacja*

Stężenie belimumabu w surowicy zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy, a okres połowicznej eliminacji tego leku wynosi 1,75 dnia przy końcowym okresie półtrwania 19,4 dnia. Klirens systemowy wyniósł 215 ml/dobę (zakres: 69–622 ml/dobę).

*Dzieci i młodzież:* Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów pediatrycznych.

*Osoby w podeszłym wieku (większym lub równym 65 lat):* Lek Benlysta oceniano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. W całej badanej populacji pacjentów z SLE otrzymujących leczenie dożylne wiek nie miał wpływu na ekspozycję na belimumab w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów w wieku 65 lat i starszych, nie można ostatecznie wykluczyć wpływu wieku.

*Niewydolność nerek:* Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę leku Benlysta. Podczas badań klinicznych lek Benlysta oceniano u pacjentów z SLE i niewydolnością nerek (261 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, klirens kreatyniny  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min; 14 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, klirens kreatyniny  $\geq 15$  i  $< 30$  ml/min). Redukcja klirensu systemowego, oszacowana metodą modelowania PK w populacji dla pacjentów w punktach środkowych kategorii niewydolności nerek dotyczących pacjentów z medianą klirensu kreatyniny w populacji PK (79,9 ml/min) wynosiła 1,4% w kategorii zaburzeń łagodnych (75 ml/min), 11,7% w kategorii zaburzeń umiarkowanych (45 ml/min) oraz 24,0% w kategorii ciężkiej niewydolności nerek (22,5 ml/min). Wprawdzie białkomocz ( $\geq 2$ g/dobę) powodował zwiększenie klirensu belimumabu, a zmniejszenie klirensu kreatyniny było związane ze zmniejszeniem klirensu belimumabu, to jednak działania te pozostawały w oczekiwanym zakresie zmienności. W związku z tym nie jest konieczne korygowanie dawek leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Niewydolność wątroby:* Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę belimumabu. Częsteczki IgG1, takie jak belimumab, są katabolizowane przez szeroko rozpowszechnione enzymy proteolityczne, które nie są ograniczone do tkanki wątroby, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację belimumabu.

*Masa ciała/BMI:* Stosowanie dawek belimumabu standaryzowanych na masę ciała prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na lek u pacjentów z niedowagą (BMI <18,5) oraz do zwiększenia ekspozycji u osób otyłych (BMI ≥30). Zmiany w ekspozycji na lek zależne od BMI nie przekładały się na odpowiednie zmiany skuteczności. Zwiększenie ekspozycji u pacjentów otyłych, otrzymujących belimumab w dawce 10 mg/kg, nie prowadzi do ogólnego zwiększenia częstości występowania AE lub poważnych AE w porównaniu z pacjentami otyłymi otrzymującymi placebo. Jednak wśród pacjentów otyłych obserwowano większą częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki. Żadne z tych zaburzeń żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów otyłych nie miały charakteru zdarzeń poważnych. Nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych i toksyczności reprodukcijnej.

Dożylne i podskórne podawanie leku małpom powodowało spodziewaną redukcję liczby limfocytów B w tkankach obwodowych i w tkankach limfoidalnych, bez związanych z tym objawów toksykologicznych.

Przeprowadzono badania dotyczące rozrodczości u ciężarnych małp *Cynomolgus* otrzymujących belimumab w dawce 150 mg/kg we wlewie dożylnym (dawka około 9 razy większa od przewidywanej maksymalnej ekspozycji klinicznej u ludzi), co 2 tygodnie, przez okres do 21 tygodni. Podawanie leku Benlysta nie było związane z bezpośrednimi ani pośrednimi szkodliwymi działaniami dotyczącymi toksyczności u matek, toksyczności rozwojowej, ani też działaniami teratogennymi. Obserwacje związane z leczeniem były ograniczone do spodziewanej, odwracalnej redukcji liczby limfocytów B zarówno u samic, jak i u noworodków, jak również odwracalnej redukcji IgM u noworodków małp. Liczba limfocytów B powracała do normy po odstawieniu belimumabu około 1 roku po porodzie u małp dorosłych oraz do 3 miesięcy życia u noworodków małp; poziom IgM u niemowląt narażonych na działanie belimumabu *in utero* powracał do normy do ukończenia 6 miesięcy.

Wpływ na płodność samców i samic małp oceniano w 6-miesięcznym badaniu toksyczności dawek powtarzanych belimumabu, wynoszących do 50 mg/kg łącznie. Nie obserwowano żadnych zmian związanych z leczeniem w narządach płciowych męskich i żeńskich zwierząt dojrzałych płciowo. Nieformalna ocena cyklu miesięczkowego u samic nie wykazała żadnych zmian związanych z belimumabem.

Ponieważ belimumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ani wpływu na płodność (u mężczyzn i u kobiet).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Cytrynian sodu (E331)  
Sacharoza  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Belimumab nie jest zgodny z 5% glukozą.

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## **6.3 Okres ważności**

*Nieotwierane fiolki*  
4 lata.

### *Roztwór po rekonstytucji*

Po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań, roztwór, jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, powinien być chroniony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych i przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

### *Rozwór do infuzji po rekonstytucji i rozcieńczeniu*

Roztwór produktu Benlysta rozcieńczony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) można przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C lub w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C).

Łączny czas od rekonstytucji produktu Benlysta do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 8 godzin.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

### *Nieotwierane fiolki*

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji oraz rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki ze szkła typu 1 (5 ml), zamknięte niezawierającym lateksu, silikonowanym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Rozmiar opakowania: 1 fiołka

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### *Przygotowanie roztworu do infuzji*

#### Rekonstytucja

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych.

Pozostawić fiolkę na 10–15 minut, aby uzyskała temperaturę pokojową (15°C – 25°C).

Zawartość przeznaczonej do użytku jednorazowego fiolki, odpowiadającą 120 mg belimumabu, należy rozpuścić w 1,5 ml wody do wstrzykiwań, aby uzyskać stężenie końcowe belimumabu wynoszące 80 mg/ml.

Strumień wody do wstrzykiwań należy skierować na ściankę fiolki, aby zminimalizować możliwość spienienia. Delikatnie poruszać fiolkę ruchem kołowym przez 60 sekund. W trakcie rekonstytucji fiolka powinna pozostawać w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C); należy delikatnie nią poruszać ruchem kołowym przez 60 sekund co 5 minut do czasu rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać. Rekonstytucja zazwyczaj trwa 10 do 15 minut po dodaniu wody, lecz może ona trwać do 30 minut.

Należy chronić przygotowany roztwór przed światłem słonecznym.

W przypadku używania urządzenia mechanicznego do rekonstytucji produktu Benlysta, nie należy przekraczać szybkości wirowania 500 obr./min, jak też nie należy wirować fiolki przez czas dłuższy niż 30 minut.

Po zakończeniu rekonstytucji roztwór powinien być opalizujący i bezbarwny do jasnożółtego; nie powinien on zawierać cząstek stałych. Można jednak oczekiwać niewielkich pęcherzyków powietrza, które są akceptowalne.

Po rekonstytucji z każdej fiolki można pobrać objętość 1,5 ml (co odpowiada 120 mg belimumabu).

#### Rozcieńczenie

Przygotowany roztwór produktu leczniczego należy rozcieńczyć do 250 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Dożylny roztwory glukozy 5% są niezgodne z produktem Benlysta i nie należy ich używać.

Z worka lub butelki do infuzji zawierającej 250 ml chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) należy pobrać i odrzucić objętość odpowiadającą objętości przygotowanego roztworu produktu Benlysta odpowiadającą dawce przeznaczonej dla danego pacjenta. Następnie dodać wymaganą objętość przygotowanego roztworu produktu Benlysta do worka lub butelki do infuzji. Delikatnie odwrócić worek lub butelkę, aby wymieszać roztwór. Cały niewykorzystany roztwór pozostały we fiolkach należy usunąć.

Roztwór produktu Benlysta należy obejrzeć w celu wykluczenia ewentualnej obecności cząstek stałych lub przebarwień. W przypadku dostrzeżenia jakichkolwiek cząstek stałych lub przebarwień roztwór należy wyrzucić.

Łączny czas od rekonstytucji produktu Benlysta do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 8 godzin.

#### Sposób podawania

Produkt Benlysta należy podać w postaci wlewu trwającego 1 godzinę.

Produktu Benlysta nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami przy użyciu tej samej linii dożylny. Nie przeprowadzono badań zgodności fizycznej ani biochemicznej mających na celu ocenę równoczesnego podawania produktu Benlysta z innymi środkami.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem Benlysta i workami z polichlorku winylu lub poliolefiny.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu oraz jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Limited  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Wielka Brytania

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/700/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13/07/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benlysta 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera 400 mg belimumabu. Po rekonstytucji roztwór zawiera 80 mg belimumabu na ml.

Belimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\lambda$ , wytwarzanym na linii komórek ssaków (NS0) z zastosowaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Lek Benlysta jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia (patrz punkt 5.1).

### **4.3 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie lekiem Benlysta powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SLE. Wlewy leku Benlysta powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel medyczny przeszkolony w zakresie prowadzenia terapii przy zastosowaniu wlewów. Podanie leku Benlysta może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny. Obserwowano występowanie ciężkich reakcji ostrej nadwrażliwości u pacjentów kilka godzin po podaniu wlewu. Obserwowano też nawrót istotnych klinicznie reakcji pomimo wcześniejszego odpowiedniego leczenia tych objawów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dlatego lek Benlysta należy podawać w miejscu, gdzie natychmiast dostępne są środki niezbędne do leczenia takich reakcji. Pacjenci powinni pozostawać w szpitalu pod nadzorem klinicznym przez pewien czas (przez kilka godzin) co najmniej po pierwszych 2 wlewach, ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji.

Pacjenci leczeni lekiem Benlysta powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości oraz możliwości opóźnienia ich wystąpienia oraz nawrocie objawów. Należy dostarczyć ulotkę pacjentowi przed każdym podaniem leku Benlysta (patrz punkt 4.4).

Nie ma danych lub dostępne są niewystarczające dane na temat działań leku Benlysta u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też nie zaleca się stosowania leku Benlysta w tych przypadkach (patrz punkt 4.4).

### Dawkowanie

Przed wlewem leku Benlysta można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez (patrz punkt 4.4).

Zalecany schemat dawkowania: 10 mg/kg produktu Benlysta w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie. Należy stale monitorować stan pacjenta. Jeżeli po 6 miesiącach leczenia produktem Benlysta nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć przerwanie stosowania tego leku.

### Szczególne populacje

#### *Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa produktu Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone do <1,6% badanej populacji. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. W przypadku gdy zastosowanie leku Benlysta u pacjentów w podeszłym wieku zostanie uznane za konieczne, nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Niewydolność nerek*

Belimumab oceniano u ograniczonej liczby pacjentów z SLE i niewydolnością nerek. Na podstawie dostępnych informacji wiadomo, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ze względu na brak danych (patrz punkt 5.2).

#### *Niewydolność wątroby*

Nie przeprowadzono badań leku Benlysta z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wymagali dostosowania dawek (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Benlysta u dzieci (w wieku do 18 lat). Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Produkt Benlysta podaje się dożylnie w postaci wlewów. Przed podaniem musi on zostać poddany rekonstytucji i rozcieńczeniu. Instrukcje dotyczące rekonstytucji, rozcieńczania i przechowywania tego produktu leczniczego przed jego podaniem – patrz punkt 6.6.

Wlew produktu Benlysta powinien trwać 1 godzinę.

Nie należy podawać produktu Benlysta w postaci bolusu dożylnego.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew dożylny, wówczas można zmniejszyć szybkość wlewu lub można go przerwać. Wlew należy natychmiast przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja niepożądana potencjalnie zagrażająca życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Leku Benlysta nie badano w następujących grupach pacjentów, w związku z czym nie zaleca się stosowania w tych przypadkach:

- ciężki czynny toczeń ośrodkowego układu nerwowego
- ciężkie czynne toczniowe zapalenie nerek (patrz punkt 5.1)
- zakażenie wirusem HIV
- wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie lub obecnie
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) lub niedobór IgA (IgA <10 mg/dl)
- stan po przeszczepieniu ważnego narządu lub komórek pnia układu krwiotwórczego/szpiku kostnego, bądź po przeszczepieniu nerki.

#### Stosowanie produktu równocześnie z terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B lub z cyklofosfamidem

Nie badano stosowania produktu Benlysta w skojarzeniu z inną terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B ani z podawanym dożylnie cyklofosfamidem. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Benlysta równocześnie z inną terapią celowaną ukierunkowaną na limfocyty B lub z cyklofosfamidem.

#### Reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości

Podanie produktu Benlysta może powodować reakcje nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny, które mogą być ciężkie i śmiertelne. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji należy przerwać podawanie produktu Benlysta i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest największe podczas dwóch pierwszych wlewów; jednak należy mieć je na uwadze przy każdym podaniu leku. U pacjentów z historią alergii wielolekowej lub znaczną nadwrażliwością ryzyko może być większe.

Przed wlewem leku Benlysta można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez. Nie ma wystarczających danych, aby określić czy premedykacja zmniejsza częstość lub nasilenie reakcji na wlew dożylny.

W badaniach klinicznych ciężkie reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości występowały u około 0,9% pacjentów i obejmowały reakcje anafilaktyczne, bradykardię, hipotonię, obrzęk naczynioruchowy i duszność. Reakcje na wlew dożylny występowały częściej podczas pierwszych dwóch wlewów, a ich częstość zazwyczaj zmniejszała się podczas kolejnych wlewów (patrz punkt 4.8). Obserwowano występowanie ciężkich reakcji u pacjentów kilka godzin po podaniu wlewu. Obserwowano też nawrót istotnych klinicznie reakcji pomimo wcześniejszego odpowiedniego leczenia objawów (patrz punkt 4.2 i 4.8). Dlatego lek Benlysta należy podawać w miejscu, gdzie natychmiast dostępne są środki niezbędne do leczenia takich reakcji. Pacjenci powinni pozostawać w szpitalu pod nadzorem klinicznym przez pewien czas (przez kilka godzin) przynajmniej po pierwszych 2 wlewach, ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości w dniu podania wlewu lub następnego dnia, a także otrzymać informację o możliwych objawach oraz możliwości wystąpienia nawrotu. Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku wystąpienia takich objawów natychmiast zwrócili się po pomoc medyczną. Należy dostarczyć ulotkę pacjentowi przed każdym podaniem leku Benlysta (patrz punkt 4.2).

#### Zakażenia

Mechanizm działania leku Benlysta może zwiększyć potencjalne ryzyko rozwoju zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Lekarze powinni zachować ostrożność przy rozważaniu zastosowania leku Benlysta u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Pacjenci otrzymujący jakiegokolwiek leczenia z powodu przewlekłych zakażeń nie powinni rozpoczynać leczenia lekiem Benlysta. Pacjenci, u których wystąpi zakażenie w trakcie leczenia lekiem Benlysta, powinni być uważnie monitorowani. Ryzyko związane ze stosowaniem leku Benlysta u pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą jest nieznane.

### Immunizacja

Nie należy podawać żywych szczepionek w okresie 30 dni przed podaniem leku Benlysta lub równocześnie z tym lekiem, gdyż nie określono bezpieczeństwa klinicznego takiego postępowania. Nie ma dostępnych danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów leczonych lekiem Benlysta. Ze względu na swój mechanizm działania, belimumab może mieć niekorzystny wpływ na odpowiedź na szczepienie. Skuteczność szczepień wykonanych w trakcie leczenia lekiem Benlysta jest nieznana. Ograniczone dane sugerują, że lek Benlysta nie wykazuje istotnego wpływu na zdolność do utrzymania ochronnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie wykonaną przed jego zastosowaniem. W badaniu cząstkowym obserwowano, że u niewielkiej grupy pacjentów, którzy wcześniej otrzymali szczepienie przeciwko tężcowi, pneumokokom lub grypie ochronne miana przeciwciał utrzymywały się po leczeniu lekiem Benlysta. Dostępne dane są niewystarczające do tego, aby określić zdolność osób otrzymujących lek Benlysta do wytworzenia odporności po otrzymaniu szczepienia.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Leki immunomodulacyjne, w tym belimumab mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu leczenia belimumabem u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie, jak również przy rozważaniu kontynuowania takiego leczenia u pacjentów, u których rozpoznano chorobę nowotworową. Nie badano pacjentów, u których występował nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka skóry (podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego), a także raka szyjki macicy, który został całkowicie usunięty chirurgicznie lub odpowiednio leczony.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Benlysta oraz przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki leku.

### *Ciąża*

Dane na temat stosowania leku Benlysta u kobiet w ciąży są ograniczone. Nie przeprowadzono formalnych badań. Poza oczekiwanym działaniem farmakologicznym, czyli redukcją liczby limfocytów B, badania prowadzone na małpach nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na funkcje związane z reprodukcją (patrz punkt 5.3). Leku Benlysta nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy lek Benlysta jest wydzielany do mleka lub czy jest on wchłaniany do krążenia systemowego po przyjęciu doustnym. Wykryto jednak belimumab w mleku samic małp, które otrzymywały dawkę 150 mg/kg co 2 tygodnie. Ponieważ przeciwciała matczyne (IgG) są wydzielane do mleka matki, zaleca się, aby podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zrezygnować z leczenia lekiem Benlysta, z uwzględnieniem korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

### *Płodność*

Nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu Benlysta na płodność u ludzi. Nie oceniano formalnie wpływu na płodność samców i samic w badaniach prowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na takie aktywności na podstawie właściwości farmakologicznych produktu Benlysta. Podczas rozważania zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Benlysta.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Bezpieczeństwo produktu Benlysta u pacjentów z SLE oceniano w 3 badaniach kontrolowanych za pomocą placebo.

Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji na produkt Benlysta w dawce 10 mg/kg u 674 pacjentów z SLE, w tym 472 osób otrzymujących lek przez okres przynajmniej 52 tygodni. Przedstawione dane na temat bezpieczeństwa, u niektórych pacjentów obejmują dane wykraczające poza tydzień 52. Pacjenci otrzymywali lek Benlysta w dawce 10 mg/kg, dożylnie, w ciągu 1 godziny, w dniach 0, 14, 28, a następnie co 28 dni przez 52 tygodnie.

Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie jedną lub więcej spośród następujących terapii przeciw SLE: kortykosteroidy, produkty lecznicze o działaniu immunomodulacyjnym, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Reakcje niepożądane obserwowano u 93% pacjentów leczonych produktem Benlysta oraz u 92% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów z SLE leczonych produktem Benlysta w połączeniu ze standardowym leczeniem oraz z częstością o  $\geq 1\%$  większą niż wśród pacjentów otrzymujących placebo) były: nudności, biegunka i gorączka. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 7% zarówno w grupie pacjentów leczonych lekiem Benlysta, jak i w grupie placebo.

##### *Tabela działań niepożądanych*

Reakcje niepożądane zostały wymienione poniżej według klas układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Użyto następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często  $\geq 1/10$

Często od  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Niezbyt często od  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

| Klasa układu narządów                             | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia bakteryjne i pasożytnicze               | Często         | Zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Często         | Leukopenia                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Często         | Reakcje nadwrażliwości*                                                                                                                 |
|                                                   | Niezbyt często | Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy                                                                                          |
| Zaburzenia psychiczne                             | Często         | Depresja, bezsenność                                                                                                                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Często         | Migrena                                                                                                                                 |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Bardzo często  | Biegunka, nudności                                                                                                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Niezbyt często | Pokrzywka, wysypka                                                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często         | Bóle kończyn                                                                                                                            |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Często         | Reakcje na wlew dożylny*, gorączka                                                                                                      |

\*„Reakcje nadwrażliwości” obejmują grupę zaburzeń, w tym anafilaksję, i mogą objawiać się szeregiem różnych objawów, takich jak spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inna forma wysypki, świąd oraz duszność. „Reakcje na wlew dożylny” obejmują grupę zaburzeń, które mogą objawiać się szeregiem różnych objawów, takich jak bradykardia, bóle mięśni, bóle głowy, wysypka, pokrzywka, gorączka, spadek ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy i bóle stawów. Ze względu na nakładanie się objawów i dolegliwości nie zawsze możliwe jest dokonanie rozróżnienia pomiędzy reakcjami nadwrażliwości i reakcjami na wlew dożylny.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości: Częstość występowania reakcji na wlew dożylny i reakcji nadwrażliwości występujących w trakcie wlewów lub w tym samym dniu wynosiła 17% w grupie pacjentów otrzymujących lek Benlysta oraz u 15% pacjentów w grupie placebo, natomiast odsetki pacjentów, u których konieczne było całkowite przerwanie leczenia, wynosiły odpowiednio 1% i 0,3%.

Takie reakcje były obserwowane głównie w dniu podania wlewu, ale reakcje ostrej nadwrażliwości mogą wystąpić też następnego dnia po podaniu leku. U pacjentów z historią alergii wielolekowej lub znaczną nadwrażliwością ryzyko wystąpienia reakcji może być większe.

Zakażenia: Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 70% w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz 67% w grupie otrzymującej placebo. Zakażeniami, które występowały u co najmniej 3% pacjentów leczonych lekiem Benlysta oraz z częstością o co najmniej 1% większą niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, były: zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit. Ciężkie zakażenia występowały u 5% pacjentów otrzymujących lek Benlysta lub placebo. Zakażenia wymagające przerwania leczenia występowały u 0,6% pacjentów otrzymujących lek Benlysta oraz u

1% pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono wystąpienie zakażeń oportunistycznych u trzech pacjentów, którzy byli leczeni lekiem Benlysta. W jednym przypadku związek przyczynowy jest mało prawdopodobny. Nie zgłoszono przypadków zakażeń oportunistycznych w grupie placebo.

Leukopenia: Częstość występowania leukopenii zgłoszonej jako zdarzenie niepożądane wynosiła 4% w grupie leku Benlysta oraz 2% w grupie placebo.

Zaburzenia psychiczne: Bezsenność występowała u 7% pacjentów w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz u 5% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Depresję obserwowano u 5% i 4% pacjentów odpowiednio w grupie leku Benlysta i w grupie placebo.

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: U pacjentów otyłych (wskaźnik masy ciała BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) leczonych lekiem Benlysta odnotowano większą częstość występowania nudności, wymiotów i biegunk w porównaniu z grupą placebo, jak też w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała (BMI  $\geq 18,5$  do  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Żadne z tych zaburzeń żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów otyłych nie miały charakteru zdarzeń poważnych.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doświadczenia klinicznego z przedawkowaniem leku Benlysta.

Dwie dawki do 20 mg/kg, podane w odstępie 21 dni we wlewie dożylnym u ludzi nie powodowały wzrostu częstości występowania ani stopnia nasilenia reakcji niepożądanych w porównaniu z dawkami 1, 4 lub 10 mg/kg.

W razie niezamierzonego przedawkowania, pacjenta należy uważnie obserwować, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie podtrzymujące.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA26

##### *Mechanizm działania*

Benlysta jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\lambda$ , swoistym dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS, określane także jako BAFF i TNFSF13B). Benlysta blokuje wiązanie rozpuszczalnego BLyS, czynnika przeżywalności limfocytów B, z jego receptorami na tych limfocytach. Benlysta nie wiąże się bezpośrednio z limfocytami B, lecz przylączając się do BLyS uniemożliwia przeżycie limfocytom B, w tym także limfocytom B autoreaktywnym, jak też redukuje różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające immunoglobuliny.

Poziom BLyS jest podwyższony u pacjentów z SLE i innymi chorobami autoimmunologicznymi. Obserwowano związek pomiędzy poziomem BLyS w osoczu i aktywnością SLE. Względny udział poziomu BLyS w patofizjologii SLE nie jest do końca wyjaśniony.

##### *Działania farmakodynamiczne*

W badaniach klinicznych obserwowano zmiany poziomu biomarkerów. U pacjentów z hipergammaglobulinemią obserwowano normalizację poziomu IgG do tygodnia 52 u 49% i 20% pacjentów otrzymujących odpowiednio lek Benlysta oraz placebo.

W grupie pacjentów z przeciwciałami anty-dsDNA, u 16% osób leczonych lekiem Benlysta nastąpiła konwersja do nieoznaczalnego miana przeciwciał anty-dsDNA, w porównaniu z 7% pacjentów otrzymujących placebo do tygodnia 52.

U pacjentów z niskim poziomem dopełniacza obserwowano normalizację C3 i C4 do tygodnia 52 u odpowiednio 38% i 44% pacjentów leczonych lekiem Benlysta oraz 17% i 19% pacjentów otrzymujących placebo.

Z grupy przeciwciał antyfosfolipidowych, oznaczano tylko przeciwciała antykardiolipinowe. Dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgA obserwowano zmniejszenie miana o 37 % w 52 tygodniu ( $p=0,0003$ ), dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG obserwowano zmniejszenie miana o 26 % w 52 tygodniu ( $p=0,0324$ ), dla przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM obserwowano zmniejszenie miana o 25 % w 52 tygodniu ( $p=NS$ ; 0,46).

W tygodniu 52 obserwowano istotną redukcję poziomu krążących limfocytów B, w tym limfocytów nieaktywnych, aktywowanych, komórek plazmatycznych, a także podgrupy limfocytów B związanych z SLE.

### *Immunogenność*

Czułość oznaczenia przeciwciał neutralizujących oraz nieswoistych przeciwciał przeciwko lekom (ADA) jest ograniczona w wyniku obecności aktywnego leku w pobranych próbkach. W związku z tym rzeczywista częstość występowania przeciwciał neutralizujących oraz nieswoistych przeciwciał przeciwko lekom w badanej populacji pozostaje nieznana.

W dwóch badaniach fazy III, u 4 z 563 (0,7%) pacjentów w grupie dawki 10 mg/kg oraz u 27 z 559 (4,8%) pacjentów w grupie dawki 1 mg/kg uzyskano dodatni wynik badania w kierunku utrzymujących się przeciwciał przeciwko belimumabowi.

W badaniach fazy III wśród pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami obserwowano reakcje na wlew dożylny w dniu podania leku u odpowiednio 1/10 (10%), 2/27 (7%) i 1/4 (25%) pacjentów odpowiednio z grupy placebo, dawki 1 mg/kg i dawki 10 mg/kg; wszystkie te reakcje na wlew dożylny miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie obserwowano ciężkich reakcji. U kilku pacjentów z przeciwciałami ADA odnotowano poważne/ciężkie zdarzenia niepożądane. Częstość występowania reakcji na wlew dożylny wśród pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami była porównywalna do częstości występowania tych reakcji u pacjentów bez przeciwciał ADA, wynoszącej 75/552 (14%), 78/523 (15%) i 83/559 (15%) odpowiednio w grupie placebo oraz w grupach dawek 1 mg/kg i 10 mg/kg.

### *Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne*

Skuteczność produktu Benlysta oceniano w 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach z udziałem 1684 pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SLE według kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego. U pacjentów tych występował aktywny SLE, zdefiniowany jako wynik SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment - narodowa ocena bezpieczeństwa estrogenów w toczniu rumieniowatym układowym; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - wskaźnik aktywności choroby w toczniu rumieniowatym układowym)  $\geq 6$  oraz jako obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (miano ANA  $\geq 1:80$  i/lub obecność anty-dsDNA [ $\geq 30$  jednostek/ml]) w badaniu przesiewowym. Pacjenci otrzymywali stały schemat leczenia SLE, obejmujący następujące leki (w monoterapii lub w skojarzeniu): kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, NLPZ lub inne leki immunosupresyjne. Schemat obu badań był podobny, z wyjątkiem tego, że badanie BLISS-76 trwało 76 tygodni, a badanie BLISS-52 trwało 52 tygodnie. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniano po 52 tygodniach.

Z badań tych wyłączono pacjentów z ciężkim, czynnym toczniowym zapaleniem nerek oraz pacjentów z ciężkim, czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Badanie BLISS-76 było prowadzone głównie w Ameryce Północnej i w Europie Zachodniej. Leki stosowane w ramach leczenia podstawowego obejmowały kortykosteroidy (76%;  $>7,5$  mg/dobę 46%), leki immunosupresyjne (56%) i leki przeciwmalaryczne (63%).

Badanie BLISS-52 przeprowadzono w Ameryce Południowej, Europie Wschodniej, Azji i Australii. Leki stosowane w ramach leczenia podstawowego obejmowały kortykosteroidy (96%; >7,5 mg/dobę 69%), leki immunosupresyjne (42%) i leki przeciwmalaryczne (67%).

W momencie rozpoczęcia badania u 52% pacjentów stwierdzono wysoką aktywność choroby (wynik SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), u 59% pacjentów występowały zmiany skórno-słuzówkowe, u 60% – zmiany w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, u 16% – objawy hematologiczne, u 11% – zajęcie nerek, a u 9% – zajęcie naczyń krwionośnych (wyjściowe stadium BILAG A lub B).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był złożony punkt końcowy (indeks odpowiedzi SLE), w którym odpowiedź zdefiniowano jako spełnienie każdego z następujących kryteriów w tygodniu 52 w porównaniu ze stanem wyjściowym:

- redukcja wyniku punktowego SELENA-SLEDAI o  $\geq 4$  punkty oraz
- niewystępowanie nowego wyniku domeny narządowej BILAG A ani 2 nowych wyników domeny narządowej BILAG B oraz
- niewystępowanie pogorszenia (wzrostu o  $>0,30$  punktu) w skali globalnej oceny lekarza (PGA)

Indeks odpowiedzi SLE mierzy poprawę w zakresie aktywności choroby SLE, bez pogorszenia w jakimkolwiek układzie narządów, bądź pogorszenia stanu ogólnego pacjenta.

**Tabela 1: Odsetek odpowiedzi w tygodniu 52**

| Odpowiedź                                                  | BLISS-76            |                                  | BLISS-52            |                                  | BLISS-76 i BLISS-52<br>łącznie |                                  |
|------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                                                            | Placebo*<br>(n=275) | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=273) | Placebo*<br>(n=287) | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=290) | Placebo*<br>(n=562)            | Benlysta<br>10 mg/kg*<br>(n=563) |
| Indeks odpowiedzi SLE                                      | 33,8%               | 43,2%<br>(p=0,021)               | 43,6%               | 57,6%<br>(p=0,0006)              | 38,8%                          | 50,6%<br>(p<0,0001)              |
| Stwierdzona różnica vs placebo                             |                     | 9,4%                             |                     | 14,0%                            |                                | 11,8%                            |
| Iloraz szans (95% CI) w porównaniu z placebo               |                     | 1,52<br>(1,07; 2,15)             |                     | 1,83 (1,30; 2,59)                |                                | 1,68<br>(1,32; 2,15)             |
| Składowe indeksu odpowiedzi SLE                            |                     |                                  |                     |                                  |                                |                                  |
| Odsetek pacjentów z redukcją wyniku 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)              |
| Odsetek pacjentów bez pogorszenia indeksu 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)               |
| Odsetek pacjentów bez pogorszenia oceny 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)              |

\* w połączeniu ze standardowym leczeniem/standardową opieką

W połączonej analizie obu badań odsetek pacjentów otrzymujących  $>7,5$  mg/dobę prednizonu (lub równoważnej dawki innego leku) na początku badania, u których dawkę kortykosteroidu zredukowano o co najmniej 25% do dawki równoważnej prednizonowi w dawce  $\leq 7,5$  mg/dobę w tygodniach 40 do 52, wynosił 17,9% w grupie leczonej lekiem Benlysta oraz 12,3% w grupie otrzymującej placebo (p=0,0451).

Zaostrzenia w SLE były zdefiniowane jako zmodyfikowany wskaźnik zaostrzeń SLE SELENA-SLEDAI. Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia była większa w połączonej grupie pacjentów otrzymujących belimumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 110 i 84 dni, współczynnik ryzyka=0,84; p=0,012). Ciężkie zaostrzenia obserwowano u 15,6% pacjentów w grupie leku Benlysta w porównaniu do 23,7% w grupie placebo w okresie 52 tygodni obserwacji (obserwowane różnice w leczeniu = -8,1% ; współczynnik ryzyka=0,64, p=0,0011).

W przypadku leku Benlysta obserwowano poprawę w zakresie odczuwania zmęczenia w porównaniu z placebo w ocenie przy użyciu skali FACIT-Zmęczenie w analizie połączonej. Średnia zmiana

wyniku wyjściowego w tygodniu 52 była istotnie większa po zastosowaniu leku Benlysta niż po zastosowaniu placebo (4,70 w porównaniu z 2,46;  $p=0,0006$ ).

Analiza jednoczynnikowa i wieloczynnikowa pierwszorzędowego punktu końcowego w określonych z góry podgrupach wykazała, że największe korzyści wystąpiły u pacjentów z większą aktywnością choroby, w tym u pacjentów z wynikiem SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , pacjentów wymagających stosowania steroidów do uzyskania kontroli choroby, a także pacjentów z obniżonym poziomem dopełniacza.

Analiza post-hoc pozwoliła zidentyfikować podgrupy pacjentów z lepszą odpowiedzią na leczenie, takie jak pacjenci z niskim poziomem dopełniacza oraz obecnością przeciwciał anty-dsDNA przy rozpoczęciu badania, patrz tabela 2. Wśród tych pacjentów u 64,5% wyjściowy wynik SELENA-SLEDAI wynosił  $\geq 10$ .

**Tabela 2: Pacjenci z niskim poziomem dopełniacza i dodatnim wynikiem badania w kierunku przeciwciał anty-dsDNA przy rozpoczęciu badania**

| Podgrupa                                                                                                           | Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał anty-dsDNA i niski poziom dopełniacza |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| BLISS-76 i BLISS-52 łącznie                                                                                        | Placebo<br>(n=287)                                                                 | Benlysta<br>10 mg/kg<br>(n=305)     |
| Odsetek odpowiedzi SRI w tygodniu 52 (%)                                                                           | 31,7                                                                               | 51,5 ( $p<0,0001$ )                 |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 19,8                                |
| Odsetek odpowiedzi SRI (z wyłączeniem zmian dopełniacza i przeciwciał anty-dsDNA) w tygodniu 52 (%)                | 28,9                                                                               | 46,2 ( $p<0,0001$ )                 |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 17,3                                |
| Ciężkie zaostrzenia w okresie 52 tygodni                                                                           |                                                                                    |                                     |
| Pacjenci z ciężkim zaostrzeniem (%)                                                                                | 29,6                                                                               | 19,0                                |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 10,6                                |
| Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia [współczynnik ryzyka (95% CI)]                                           |                                                                                    | 0,61 (0,44, 0,85)<br>( $p=0,0038$ ) |
| Redukcja dawek prednizonu o $\geq 25\%$ dawki wyjściowej do dawki $\leq 7,5$ mg/dobę w tygodniach od 40 do 52* (%) | (n=173)<br>12,1                                                                    | (n=195)<br>18,5 ( $p=0,0964$ )      |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 6,3                                 |
| Poprawa wyjściowego wyniku w skali FACIT-Zmęczenie w tygodniu 52 (średnia)                                         | 1,99                                                                               | 4,21 ( $p=0,0048$ )                 |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 2,21                                |
|                                                                                                                    |                                                                                    |                                     |
| Tylko badanie BLISS-76                                                                                             | Placebo<br>(n=131)                                                                 | Benlysta<br>10 mg/kg<br>(n=134)     |
| Odsetek odpowiedzi SRI w tygodniu 76 (%)                                                                           | 27,5                                                                               | 39,6 ( $p=0,0160$ )                 |
| Zaobserwowana różnica skuteczności leczenia w stosunku do placebo (%)                                              |                                                                                    | 12,1                                |

\* Wśród pacjentów z wyjściową dawką prednizonu  $>7,5$  mg/dobę

### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań leku Benlysta z jednej lub więcej podgrup populacji pacjentów pediatrycznych w SLE (informacje na temat stosowania leku u dzieci przedstawiono w punkcie 4.2).

### *Wiek i rasa*

W kontrolowanych badaniach klinicznych uczestniczyło zbyt mało pacjentów w wieku powyżej 65 lat, a także zbyt mało pacjentów rasy czarnej/pochodzenia afroamerykańskiego, aby możliwe było wyciągnięcie miarodajnych wniosków na temat wpływu wieku i rasy na wyniki kliniczne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne podane poniżej są oparte na oszacowaniach parametrów w populacji 563 pacjentów, którzy otrzymywali lek Benlysta w dawce 10 mg/kg w dwóch badaniach fazy III.

### *Wchłanianie*

Lek Benlysta podaje się w postaci wlewu dożylnego. Maksymalne stężenie belimumabu w surowicy zazwyczaj występuje przy zakończeniu wlewu dożylnego lub wkrótce potem. Maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 313 µg/ml (zakres: 173–573 µg/ml) w oparciu o symulację profilu stężenia w czasie z wykorzystaniem typowych wartości parametrów dla modelu farmakokinetycznego w populacji.

### *Dystrybucja*

Belimumab jest dystrybuowany do tkanek przy ogólnej objętości dystrybucji wynoszącej 5,29 litra.

### *Biotransformacja*

Belimumab jest białkiem, dla którego oczekiwanym szlakiem metabolicznym jest rozkład do niewielkich peptydów oraz pojedynczych aminokwasów przez szeroko rozpowszechnione enzymy proteolityczne. Nie przeprowadzono klasycznych badań biotransformacji.

### *Eliminacja*

Stężenie belimumabu w surowicy zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy, a okres połowicznej eliminacji tego leku wynosi 1,75 dnia przy końcowym okresie półtrwania 19,4 dnia. Klirens systemowy wyniósł 215 ml/dobę (zakres: 69–622 ml/dobę).

*Dzieci i młodzież:* Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów pediatrycznych.

*Osoby w podeszłym wieku (większym lub równym 65 lat):* Lek Benlysta oceniano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. W całej badanej populacji pacjentów z SLE otrzymujących leczenie dożylne wiek nie miał wpływu na ekspozycję na belimumab w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów w wieku 65 lat i starszych, nie można ostatecznie wykluczyć wpływu wieku.

*Niewydolność nerek:* Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę leku Benlysta. Podczas badań klinicznych lek Benlysta oceniano u pacjentów z SLE i niewydolnością nerek (261 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, klirens kreatyniny  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min; 14 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, klirens kreatyniny  $\geq 15$  i  $< 30$  ml/min). Redukcja klirensu systemowego, oszacowana metodą modelowania PK w populacji dla pacjentów w punktach środkowych kategorii niewydolności nerek dotyczących pacjentów z medianą klirensu kreatyniny w populacji PK (79,9 ml/min) wynosiła 1,4% w kategorii zaburzeń łagodnych (75 ml/min), 11,7% w kategorii zaburzeń umiarkowanych (45 ml/min) oraz 24,0% w kategorii ciężkiej niewydolności nerek (22,5 ml/min). Wprawdzie białkomocz ( $\geq 2$ g/dobę) powodował zwiększenie klirensu belimumabu, a zmniejszenie klirensu kreatyniny było związane ze zmniejszeniem klirensu belimumabu, to jednak działania te pozostawały w oczekiwanym zakresie zmienności. W związku z tym nie jest konieczne korygowanie dawek leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Niewydolność wątroby:* Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę belimumabu. Częsteczki IgG1, takie jak belimumab, są katabolizowane przez szeroko rozpowszechnione enzymy proteolityczne, które nie są ograniczone do tkanki wątroby, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację belimumabu.

*Masa ciała/BMI:* Stosowanie dawek belimumabu standaryzowanych na masę ciała prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na lek u pacjentów z niedowagą (BMI <18,5) oraz do zwiększenia ekspozycji u osób otyłych (BMI ≥30). Zmiany w ekspozycji na lek zależne od BMI nie przekładały się na odpowiednie zmiany skuteczności. Zwiększenie ekspozycji u pacjentów otyłych, otrzymujących belimumab w dawce 10 mg/kg, nie prowadzi do ogólnego zwiększenia częstości występowania AE lub poważnych AE w porównaniu z pacjentami otyłymi otrzymującymi placebo. Jednak wśród pacjentów otyłych obserwowano większą częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki. Żadne z tych zaburzeń żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów otyłych nie miały charakteru zdarzeń poważnych. Nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych i toksyczności reprodukcji.

Dożylne i podskórne podawanie leku małpom powodowało spodziewaną redukcję liczby limfocytów B w tkankach obwodowych i w tkankach limfoidalnych, bez związanych z tym objawów toksykologicznych.

Przeprowadzono badania dotyczące rozrodczości u ciężarnych małp *Cynomolgus* otrzymujących belimumab w dawce 150 mg/kg we wlewie dożylnym (dawka około 9 razy większa od przewidywanej maksymalnej ekspozycji klinicznej u ludzi), co 2 tygodnie, przez okres do 21 tygodni. Podawanie leku Benlysta nie było związane z bezpośrednimi ani pośrednimi szkodliwymi działaniami dotyczącymi toksyczności u matek, toksyczności rozwojowej, ani też działaniami teratogennymi. Obserwacje związane z leczeniem były ograniczone do spodziewanej, odwracalnej redukcji liczby limfocytów B zarówno u samic, jak i u noworodków, jak również odwracalnej redukcji IgM u noworodków małp. Liczba limfocytów B powracała do normy po odstawieniu belimumabu około 1 roku po porodzie u małp dorosłych oraz do 3 miesiąca życia u noworodków małp; poziom IgM u niemowląt narażonych na działanie belimumabu *in utero* powracał do normy do ukończenia 6 miesiąca.

Wpływ na płodność samców i samic małp oceniano w 6-miesięcznym badaniu toksyczności dawek powtarzanych belimumabu, wynoszących do 50 mg/kg łącznie. Nie obserwowano żadnych zmian związanych z leczeniem w narządach płciowych męskich i żeńskich zwierząt dojrzałych płciowo. Nieformalna ocena cyklu miesięczkowego u samic nie wykazała żadnych zmian związanych z belimumabem.

Ponieważ belimumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ani wpływu na płodność (u mężczyzn i u kobiet).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Cytrynian sodu (E331)  
Sacharoza  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Belimumab nie jest zgodny z 5% glukozą.

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## **6.3 Okres ważności**

*Nieotwierane fiołki*  
4 lata.

*Roztwór po rekonstytucji*

Po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań, roztwór, jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, powinien być chroniony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych i przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

*Rozwór do infuzji po rekonstytucji i rozcieńczeniu*

Roztwór produktu Benlysta rozcieńczony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) można przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C lub w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C).

Łączny czas od rekonstytucji produktu Benlysta do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 8 godzin.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

*Nieotwierane fiołki*

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji oraz rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiołki ze szkła typu 1 (20 ml), zamknięte niezawierającym lateksu, silikonowanym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Rozmiar opakowania: 1 fiołka

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

*Przygotowanie roztworu do infuzji*

Rekonstytucja

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych.

Pozostawić fiołkę na 10–15 minut, aby uzyskała temperaturę pokojową (15°C – 25°C).

Zawartość przeznaczonej do użytku jednorazowego fiolki, odpowiadającą 400 mg belimumabu, należy rozpuścić w 4,8 ml wody do wstrzykiwań, aby uzyskać stężenie końcowe belimumabu wynoszące 80 mg/ml.

Strumień wody do wstrzykiwań należy skierować na ściankę fiolki, aby zminimalizować możliwość spienienia. Delikatnie poruszać fiolkę ruchem kołowym przez 60 sekund. W trakcie rekonstytucji fiolka powinna pozostawać w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C); należy delikatnie nią poruszać ruchem kołowym przez 60 sekund co 5 minut do czasu rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać. Rekonstytucja zazwyczaj trwa 10 do 15 minut po dodaniu wody, lecz może ona trwać do 30 minut.

Należy chronić przygotowany roztwór przed światłem słonecznym.

W przypadku używania urządzenia mechanicznego do rekonstytucji produktu Benlysta, nie należy przekraczać szybkości wirowania 500 obr./min, jak też nie należy wirować fiolki przez czas dłuższy niż 30 minut.

Po zakończeniu rekonstytucji roztwór powinien być opalizujący i bezbarwny do jasnożółtego; nie powinien on zawierać cząstek stałych. Można jednak oczekiwać niewielkich pęcherzyków powietrza, które są akceptowalne.

Po rekonstytucji z każdej fiolki można pobrać objętość 5 ml (co odpowiada 400 mg belimumabu).

#### Rozcieńczenie

Przygotowany roztwór produktu leczniczego należy rozcieńczyć do 250 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Dożylny roztwory glukozy 5% są niezgodne z produktem Benlysta i nie należy ich używać.

Z worka lub butelki do infuzji zawierającej 250 ml chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) należy pobrać i odrzucić objętość odpowiadającą objętości przygotowanego roztworu produktu Benlysta odpowiadającą dawce przeznaczonej dla danego pacjenta. Następnie dodać wymaganą objętość przygotowanego roztworu produktu Benlysta do worka lub butelki do infuzji. Delikatnie odwrócić worek lub butelkę, aby wymieszać roztwór. Cały niewykorzystany roztwór pozostały we fiolkach należy usunąć.

Roztwór produktu Benlysta należy obejrzeć w celu wykluczenia ewentualnej obecności cząstek stałych lub przebarwień. W przypadku dostrzeżenia jakichkolwiek cząstek stałych lub przebarwień roztwór należy wyrzucić.

Łączny czas od rekonstytucji produktu Benlysta do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 8 godzin.

#### Sposób podawania

Produkt Benlysta należy podać w postaci wlewu trwającego 1 godzinę.

Produktu Benlysta nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami przy użyciu tej samej linii dożylny. Nie przeprowadzono badań zgodności fizycznej ani biochemicznej mających na celu ocenę równoczesnego podawania produktu Benlysta z innymi środkami.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem Benlysta i workami z polichlorku winylu lub poliolefiny.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu oraz jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Limited  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Wielka Brytania

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/700/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13/07/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
DOSTARCZANIA I STOSOWANIA PRODUKTU**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJICZYNNIEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTARCZANIA I STOSOWANIA PRODUKTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

• **INNE WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji do wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 7 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 dokumentacji do wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

### **Zobowiązania porejestracyjne**

Podmiot odpowiedzialny powinien dopełnić następujących zobowiązań, w podanym okresie czasu:

| <b>Opis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Data</b>  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć 5-letni raport z dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania bezpieczeństwa opartego na protokole uzgodnionym z CHMP.<br>Badanie to oceni co najmniej 5-letnią umieralność u chorych z układowym toczeniem rumieniowatym niezależnie od jej przyczyny oraz wybrane działania niepożądane. Te wybrane działania niepożądane obejmują poważne zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne i PML, nowotwory (z wyłączeniem nowotworów skóry innych niż czerniak) oraz zdarzenia psychiatryczne w tym depresję i samobójstwa. W 1 roku badanie będzie podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a w latach 2-5 będzie kontrolowane i niezaślepione. | 31 maja 2023 |

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benlysta 120 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
belimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda fiolka zawiera 120 mg belimumabu (po rekonstytucji 80 mg/ml)

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas cytrynowy jednowodny (E330), Cytrynian sodu (E331), sacharoza, polisorbat 80

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania w postaci infuzji dożylniej po rekonstytucji i rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do podawania dożylnego.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce  
Nie zamrażać  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/700/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benlysta 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
belimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda fiolka zawiera 400 mg belimumabu (po rekonstytucji 80 mg/ml)

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas cytrynowy jednowodny (E330), Cytrynian sodu (E331), sacharoza, polisorbat 80

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania w postaci infuzji dożylniej po rekonstytucji i rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do podawania dożylnego.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce  
Nie zamrażać  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/700/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ 120 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Benlysta 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
belimumab  
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

120 mg

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA NA FIOŁKĘ 400 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benlysta 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
belimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)****3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA****5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania w postaci infuzji dożylniej po rekonstytucji i rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI****7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce  
Nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO****12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                        |
|------------------------|
| <b>13. NUMER SERII</b> |
|------------------------|

Lot

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI</b> |
|-----------------------------------------|

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. INSTRUKCJA UŻYCIA</b> |
|------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A</b> |
|-------------------------------------------------|

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Benlysta 120 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

**Benlysta 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

Belimumab

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Benlysta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benlysta
3. Jak stosować lek Benlysta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Benlysta
6. Inne informacje

## 1. CO TO JEST LEK BENLYSTA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Benlysta jest lekiem stosowanym do leczenia toczenia (toczenia rumieniowatego układowego, SLE) u osób dorosłych (po ukończeniu 18 lat), u których choroba jest nadal bardzo aktywna, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Toczeń jest chorobą, w której układ immunologiczny (układ, który zwalcza zakażenia) atakuje komórki i tkanki własnego organizmu, powodując stan zapalny i niszczenie organów. Może to dotyczyć prawie każdego organu ciała i uważa się, że pewien rodzaj białych krwinek, nazywanych krwinkami typu B bierze udział w powstaniu choroby.

Benlysta zawiera belimumab (przeciwciało monoklonalne). Zmniejsza liczbę białych krwinek w krwi pacjenta poprzez blokowanie działania białka BLyS. Białko to pomaga żyć dłużej komórkom B i jego poziom jest wysoki u osób z toczeniem.

Benlysta będzie podawana równolegle z dotychczas przyjmowanymi lekami.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BENLYSTA

### Kiedy nie stosować leku Benlysta

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku Benlysta (wymienione w punkcie 6)

**Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent uważa, że może go to dotyczyć.**

### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Benlysta

- jeśli pacjent ma przewlekłą **infekcję**, lub infekcje występują często. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek Benlysta.
- jeśli pacjent **ma zostać zaszczepiony lub został ostatnio zaszczepiony** (w ciągu ostatnich 30 dni). Przed lub w czasie leczenia lekiem Benlysta nie należy stosować pewnych typów szczepionek.
- jeśli u pacjenta toczeń **dotyczy nerek lub układu nerwowego**;
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie wirusem HIV** lub niskie poziomy przeciwciał;
- jeśli pacjent choruje lub chorował na zapalenie wątroby typu B lub C;

- jeżeli pacjent miał przeszczepiony narząd lub szpik kostny lub komórki macierzyste;
- jeżeli u pacjenta wystąpił lub występuje nowotwór.

**Należy powiedzieć lekarzowi**, jeżeli któreś z powyższych dotyczy pacjenta.

### **Przyjmowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje cyklofosfamid (lek, który wpływa na układ immunologiczny, stosowany w leczeniu niektórych nowotworów i chorób autoimmunologicznych) lub lek, który ma wpływ na krwinki typu B (leki stosowane do leczenia nowotworów lub chorób zapalnych). Stosowanie takich leków jednocześnie z lekiem Benlysta może zmniejszyć skuteczność układu immunologicznego. To może zwiększać ryzyko poważnych chorób.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach oraz o rozpoczęciu stosowania nowych leków. Dotyczy to również tych, które wydawane są bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

**Stosowanie leku Benlysta zwykle nie jest zalecane, jeżeli pacjentka jest w ciąży**

- **jeżeli pacjentka jest w ciąży**, może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, należy poinformować o tym lekarza. Lekarz zdecyduje, czy pacjentka może przyjmować lek Benlysta.
- pacjentka powinna **stosować skuteczną metodę zapobiegania** ciąży podczas przyjmowania leku Benlysta i co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- **jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Benlysta** należy poinformować o tym lekarza.

### **Jeśli pacjentka karmi piersią**

- **jeżeli pacjentka karmi piersią**, powinna poinformować o tym lekarza. Jest prawdopodobne, że lek Benlysta dostaje się do mleka. Lekarz przedyskutuje z pacjentką czy powinna przestać stosować lek Benlysta podczas karmienia piersią lub czy powinna przestać karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie jest znany wpływ leku Benlysta na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Benlysta**

Lek Benlysta zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę, tak więc można przyjąć, że jest wolny od sodu.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK BENLYSTA**

Lek Benlysta zostanie podany przez lekarza lub pielęgniarkę dożylnie jako kroplówka (infuzja dożylna), w ciągu 1 godziny.

Lekarz zdecyduje o właściwej dawce leku w zależności od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana jest dawka 10 mg na każdy kilogram masy ciała.

Zazwyczaj lek jest podawany w pierwszym dniu leczenia, a następnie ponownie 14 i 28 dni później. Następnie lek Benlysta jest podawany zwykle co 4 tygodnie.

## **Leki podawane przed podaniem wlewu dożylnego.**

Lekarz może zdecydować o **podaniu** leku, który zmniejszy reakcje na podanie wlewu dożylnego przed podaniem leku Benlysta. Może być to lek antyhistaminowy i lek przeciwgorączkowy. Pacjent zostanie dokładnie zbadany i w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów będą one leczone.

## **Przerwanie stosowania leku Benlysta**

Lekarz zdecyduje czy konieczne jest przerwanie stosowania leku Benlysta.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Benlysta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje nadwrażliwości i reakcje na podanie wlewu dożylnego**

Lek Benlysta może powodować reakcje na podanie wlewu dożylnego lub reakcje alergiczne (nadwrażliwości). Mogą one dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100 i niekiedy mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Wystąpienie takich reakcji jest bardziej prawdopodobne w dniu pierwszego lub drugiego podania leku lub następnego dnia.

**W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów nadwrażliwości lub reakcji na wlew, należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę lub udać się do najbliższego szpitala:**

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej lub języka
- charczenie, trudności z oddychaniem lub skrócenie oddechu
- wysypka
- swędzące guzki lub pokrzywka

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek)

- złe samopoczucie, biegunka

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek)

- wysoka temperatura lub gorączka;
- niski poziom białych krwinek;
- infekcja dotycząca nosa, gardła, klatki piersiowej, pęcherza lub żołądka;
- ból rąk lub stóp;
- migrena;
- bezsenność, depresja.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki)

- ciężkie reakcje alergiczne, czasem z obrzękiem twarzy lub ust powodującą trudności z oddychaniem;
- obrzęk twarzy, warg lub języka;
- wysypka;
- swędzące guzki lub pokrzywka.

**Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia tych objawów.**

Jeżeli lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BENLYSTA**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.  
Nie stosować leku Benlysta po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Benlysta**

- Substancją czynną leku jest belimumab.  
  
Każda fiolka 5 ml zawiera 120 mg belimumabu.  
Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg belimumabu.
- Ponadto lek zawiera kwas cytrynowy jednowodny (E330), cytrynian sodu (E331), sacharozę i polisorbat 80.

### **Jak wygląda lek Benlysta i co zawiera opakowanie**

Lek Benlysta ma postać białego do prawie białego proszku do sporządzania rozworu do infuzji, w szklanej fiolce z niezawierającym lateksu silikonowanym gumowym korkiem i uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

W każdym opakowaniu znajduje się 1 fiolka.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Glaxo Group Limited  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Wielka Brytania

### **Wytwórca**

GlaxoSmithKlineManufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana No. 90  
I-43056 San Polo di Torille  
Parma  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

**Luxembourg/Luxemburg**  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**  
ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**  
GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta Limited  
Tel: + 356 21 238131

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

**Nederland**  
GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

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

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**  
GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

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

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**  
GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**  
GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
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 (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

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

**Slovenija**  
GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**  
GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**  
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Italia**  
GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Suomi/Finland**  
GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

**Sverige**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

***Instrukcja dotycząca przygotowania – rekonstytucja, rozcieńczanie i podawanie***

**1) Jak dokonać rekonstytucji leku Benlysta**

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych.

Pozostawić fiolkę na 10–15 minut, aby uzyskała ona temperaturę pokojową (15°C – 25°C).

**UWAGA: Do rekonstytucji fiolek 5 i 20 ml używa się różnych objętości rozpuszczalnika, patrz poniżej:**

**Fiolka 120 ml**

Zawartość przeznaczonej do użytku jednorazowego fiołki, odpowiadającą 120 mg belimumabu, należy poddać rekonstytucji w 1,5 ml wody do wstrzykiwań, aby uzyskać stężenie końcowe belimumabu wynoszące 80 mg/ml.

**Fiolka 400 ml**

Zawartość przeznaczonej do użytku jednorazowego fiołki, odpowiadającą 400 mg belimumabu, należy poddać rekonstytucji w 4,8 ml wody do wstrzykiwań, aby uzyskać stężenie końcowe belimumabu wynoszące 80 mg/ml.

| Ilość leku Benlysta | Wielkość fiołki | Objętość rozpuszczalnika | Stężenie końcowe |
|---------------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| <b>120 mg</b>       | 5 ml            | 1,5 ml                   | 80 mg/ml         |
| <b>400 mg</b>       | 20 ml           | 4,8 ml                   | 80 mg/ml         |

Strumień wody do wstrzykiwań należy skierować na ściankę fiołki, aby zminimalizować możliwość spienienia. Delikatnie poruszać fiołkę ruchem kołowym przez 60 sekund. W trakcie rekonstytucji fiołka powinna pozostawać w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C); należy delikatnie poruszać ją ruchem kołowym przez 60 sekund co 5 minut do czasu rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać. Rekonstytucja zazwyczaj trwa 10 do 15 minut po dodaniu wody, lecz może ona trwać do 30 minut. Należy chronić przygotowany roztwór przed światłem słonecznym.

W przypadku używania urządzenia mechanicznego do rekonstytucji produktu Benlysta, nie należy przekraczać szybkości wirowania 500 obr./min, jak też nie należy wirować fiołki przez czas dłuŝszy niŝ 30 minut.

## **2) Przed rozcieńczeniem leku Benlysta**

Po zakończeniu rekonstytucji roztwór powinien być opalizujący i bezbarwny do jasnoŝółtego; nie powinien on zawierać cząstek stałych. Moŝe on jednak zawierać niewielkie pęcherzyki powietrza, które są oczekiwane i akceptowalne.

### **Fiołka 120 mg**

Po rekonstytucji z kaŝdej fiołki 5 ml moŝna pobrać objętość 1,5 ml (co odpowiada 120 mg belimumabu).

### **Fiołka 400 mg**

Po rekonstytucji z kaŝdej fiołki 20 ml moŝna pobrać objętość 5 ml (co odpowiada 400 mg belimumabu).

## **3) Jak rozcieńczać roztwór do infuzji**

Przygotowany roztwór produktu leczniczego należy rozcieńczyć do 250 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stęŝeniu 9 mg/ml (0,9%).

**Doŝylne roztwory glukozy 5% są niezgodne z lekiem Benlysta i nie należy ich używać.**

Z worka lub butelki do infuzji zawierającej 250 ml chlorku sodu do wstrzykiwań o stęŝeniu 9 mg/ml (0,9%) należy pobrać i odrzucić objętość odpowiadającą objętości przygotowanego roztworu leku Benlysta odpowiadającą dawce przeznaczonej dla danego pacjenta. Następnie dodać wymaganą objętość przygotowanego roztworu produktu Benlysta do worka lub butelki do infuzji. Delikatnie odwrócić worek lub butelkę, aby wymieszać roztwór. Cały niewykorzystany roztwór pozostały we fiołkach należy usunąć.

Roztwór leku Benlysta należy obejrzeć w celu wykluczenia ewentualnej obecności cząstek stałych lub przebarwień. W przypadku dostrzeŝenia jakichkolwiek cząstek stałych lub przebarwień roztwór należy wyrzucić.

Jeŝeli roztwór po rekonstytucji nie został od razu zuŝyty, należy go chronić przed bezpośrednim naśłonecznieniem i przechowywać w lodówce w temperaturze 2°- 8°C. Roztwory rozcieńczone w roztworze do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) mogą być przechowywane w lodówce 2°- 8°C lub w temperaturze pokojowej (15°- 25°C).

Łączny czas od rekonstytucji leku Benlysta do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 8 godzin.

## **4) Jak podawać rozcieńczony roztwór**

Lek Benlysta należy podać w formie infuzji trwającej 1 godzinę.

Leku Benlysta nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami przy uŝyciu tej samej linii doŝylnej.

Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy lekiem Benlysta i workami z polichlorku winylu lub poliolefiny.

Sposób przechowywania leku Benlysta - patrz punkt 5 tej ulotki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu oraz jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

---