

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 120 mg белимумаб (belimumab). След приготвяне, разтворът съдържа 80 mg белимумаб на ml.

### Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 400 mg белимумаб (belimumab). След приготвяне, разтворът съдържа 80 mg белимумаб на ml.

Белимумаб е човешко IgG1 $\lambda$  моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от бозайник (NS0) по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Бял до почти бял прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Benlysta е показан за допълваща терапия на пациенти на възраст на и над 5 години с активен, автоантитяло-позитивен системен лупус еритематодес (СЛЕ) с висока степен на активност на болестта (напр. положителни анти-двойно верижни ДНК (dsDNA) антитела и нисък комплемент), въпреки приложението на стандартна терапия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Benlysta трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностицирането и лечението на СЛЕ. Инфузиите Benlysta трябва да се прилагат от квалифициран медицински специалист, обучен за приложение на инфузионна терапия. Приложението на Benlysta може да причини тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност и инфузионни реакции. Съобщавано е за развитие на симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на инфузията. Също така са наблюдавани и рецидиви на клинично значими реакции след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.4 и 4.8). Поради това, Benlysta трябва да се прилага само при налични

възможности за незабавно овладяване на такива реакции. Пациентите трябва да останат под медицинско наблюдение за продължителен период от време (за няколко часа) поне след първите две инфузии, като се има предвид възможността за реакция от забавен тип.

Пациентите на лечение с Benlysta трябва да са запознати с потенциалния риск от тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност и с възможността от забавено начало или рецидив на симптомите. На пациента трябва да се предоставя листовка при всяко приложение на Benlysta (вж. точка 4.4).

### Дозировка

Премедикация, включително антихистамин, със или без антипиретик, може да се приложи преди инфузията на Benlysta (вж. точка 4.4).

Препоръчителният режим на дозиране е 10 mg/kg Benlysta на 0, 14-ия и 28-ия ден, а след това през интервали от по 4 седмици. Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато. Спиране на лечението с Benlysta трябва да се обмисли, ако няма подобрение в степента на контрол на заболяването след 6 месеца лечение.

### Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

Ако пациент преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, първото подкожно инжектиране трябва да се направи 1 до 4 седмици след последната интравенозна доза (вж. точка 5.2).

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Данните при пациенти на възраст  $\geq 65$  години са ограничени (вж. точка 5.1). При пациенти в старческа възраст Benlysta трябва да се прилага внимателно. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Белимумаб е проучван при малък брой пациенти със системен лупус еритематодес с бъбречно увреждане.

Въз основа на наличната информация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане. Все пак, поради липсата на данни, при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва приложението да е с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани специфични проучвания с Benlysta при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е при тази група пациенти да се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната схема на прилагане за деца на възраст на и над 5 години е 10 mg/kg Benlysta на 0, 14-ти и 28-ми ден, и на 4-седмични интервали след това.

Безопасността и ефикасността на Benlysta при деца на възраст под 5 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Benlysta се прилага интравенозно чрез инфузия и преди приложение трябва да се разтвори и разрежи. За инструкции за разтваряне, разреждане и съхранение на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Инфузията на Benlysta трябва да се прави в продължение на един час.

Benlysta не трябва да се прилага като интравенозен болус.

Скоростта на инфузия може да се забави или инфузията да се прекъсне, ако пациентът развие инфузионна реакция. Инфузията трябва да се спре незабавно, ако при пациента се прояви потенциално животозастрашаваща нежелана реакция (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Benlysta не е проучвана при посочените по-долу групи възрастни и педиатрични пациенти и не се препоръчва при:

- тежък активен лупус на централната нервна система
- тежък активен лупусен нефрит (вж. точка 5.1)
- HIV
- анамнестични данни за минала или настояща инфекция с хепатит В или С
- хипогамаглобулинемия (IgG <400 mg/dl) или IgA дефицит (IgA <10 mg/dl)
- анамнестични данни за голяма органна трансплантация или трансплантация на хемопоетични стволови клетки или костен мозък, както и бъбречна трансплантация.

#### Едновременно приложение с терапия, насочена към В клетките, или с циклофосфамид

Benlysta не е проучвана в комбинация с други терапии, насочени срещу В клетките, или с интравенозно приложение циклофосфамид. Едновременното приложение на Benlysta с други терапии, насочени срещу В клетките, или с циклофосфамид, трябва да е с повишено внимание.

#### Инфузионни реакции и свръхчувствителност

Приложението на Benlysta може да доведе до реакции на свръхчувствителност и инфузионни реакции, които могат да са тежки и фатални. В случай на тежка реакция, приложението на Benlysta трябва да се прекъсне и да се приложи подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.2). Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е най-голям при първите две инфузии.

Независимо от това, рискът трябва да се има предвид при приложението на всяка инфузия. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Премедикация, включително антихистамин, със или без антипиретик, може да се приложи преди инфузията на Benlysta. Няма достатъчно данни, за да се определи дали премедикацията намалява честотата или тежестта на инфузионните реакции.

В клинични проучвания сериозни инфузионни реакции и реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при приблизително 0,9% от възрастните пациенти и включват анафилактична реакция, брадикардия, хипотония, ангиоедем и диспнея. Инфузионни реакции се развиват по-често по време на първите две инфузии и са с тенденция за ограничаване при последващите инфузии (вж. точка 4.8). Съобщавано е за развитие на симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на инфузията. Също така са наблюдавани и рецидиви на клинично значими реакции след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8). Затова Benlysta трябва да се прилага при наличие на възможност за незабавно овладяване на такива реакции. Пациентите трябва да останат под медицинско наблюдение за продължителен период от време (за няколко часа) поне след първите две инфузии, като се има предвид възможността за реакция от забавен тип. Пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от реакции на свръхчувствителност в деня на инфузията или няколко дни след това, както и за потенциалните признаци и симптоми и за възможността от рецидив. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ при появата на някой от тези симптоми. На пациента трябва да се предоставя листовка при всяко приложение на Benlysta (вж. точка 4.2).

Наблюдавани са също забавен тип реакции на свръхчувствителност, които не са остри, и включват симптоми като обрив, гадене, умора, миалгия, главоболие и оток на лицето.

### Инфекции

Механизмът на действие на белимуаб може да повиши риска за развитие на инфекции при възрастни и деца с лупус, включително опортюнистични инфекции, и по-малките деца може да са с повишен риск. В контролирани клинични проучвания честотата на тежките инфекции е подобна в групите на Benlysta и плацебо; инфекции с летален изход, обаче, (напр. пневмония и сепсис) са наблюдавани по-често при пациенти, приемащи Benlysta в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Приложение на пневмококова ваксина трябва да се обмисли преди започване на лечението с Benlysta. Benlysta не трябва да се започва при пациенти с активни тежки инфекции (включително тежки хронични инфекции). Лекарите трябва да са с повишено внимание и да оценяват внимателно дали се очаква ползите да надхвърлят рисковете, когато обмислят приложение на Benlysta при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция. Лекарите трябва да съветват пациентите да се свързват с техния медицински специалист, ако при тях се появят симптоми на инфекция. Пациенти, които развиват инфекция по време на лечение с Benlysta, трябва да се проследяват непосредствено и внимателно да се обмисли прекъсване на имunosупресивната терапия, включително Benlysta, до овладяване на инфекцията. Не е известен рискът от приложение на Benlysta при пациенти с активна или латентна туберкулоза.

### Депресия и суицидност

В контролирани клинични проучвания с интравенозно и подкожно приложение са съобщавани психични нарушения (депресия, суицидни намерения и поведение, включително самоубийства), по-често при пациенти, приемащи Benlysta (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да оценят риска от депресия и самоубийство като вземат предвид анамнезата на пациента и настоящия психиатричен статус преди лечението с Benlysta, и да продължат да проследяват

пациентите по време на лечението. Лекарите трябва да посъветват пациентите (и хората, които се грижат за тях, където е подходящо) да се свързват с техните медицински специалисти при нови или влошаващи се психични симптоми. При пациенти, при които се появят такива симптоми трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

#### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) е докладвана при лечение на СЛЕ с Benlysta. Специалистите трябва да бъдат особено внимателни относно симптоми, насочващи към ПМЛ, които пациентите могат да не забележат (напр. когнитивни, неврологични или психиатрични симптоми или признаци). Пациентите трябва да се проследяват за някои от тези нови или влошаващи се симптоми или признаци и ако такива симптоми/признаци се появят, трябва да се обмисли консултация с невролог и подходяща диагностична оценка за ПМЛ. Ако има съмнения за ПМЛ, приемът трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ.

#### Имунизация

Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с Benlysta, тъй като не е установена клиничната безопасност. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция от хора, на които е направена жива ваксина, на пациенти на лечение с Benlysta.

Поради механизма си на действие, белимуаб може да повлияе на отговора при имунизации. Все пак, в неголямо проучване, оценяващо отговора към 23-валентна пневмококова ваксина общите имунни отговори към различните серотипове са сходни при пациенти със СЛЕ на лечение с Benlysta в сравнение с тези на стандартно имunosупресивно лечение по време на ваксинацията. Няма достатъчно данни, за да се направят заключения относно отговора към други ваксини.

Ограничени данни показват, че Benlysta не повлиява значитимо способността за поддържане на протективен имунен отговор към имунизации, които са направени преди приложение на Benlysta. В подпроучване, малка група пациенти с предшестващи ваксинации срещу тетанус, пневмококи или грип запазват протективни титри след лечение с Benlysta.

#### Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти, включително Benlysta, могат да повишат риска от злокачествени заболявания. Необходимо е повишено внимание при обмисляне на лечение с Benlysta при пациенти с анамнестични данни за злокачествено заболяване или при обмисляне на продължаване на лечението при пациенти, които междуременно развият злокачествено заболяване. Не са проучвани пациенти със злокачествени неопластични заболявания през последните 5 години, с изключение на пациенти с кожен базоцелуларен или спиноцелуларен карцином, или карцином на шийката на матката, който е ексцизиран напълно или лекуван адекватно.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие. Образуването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на определени цитокини при хронично възпаление. Не е

известно дали белимумаб може да е индиректен модулатор на тези цитокини. Не може да бъде изключен риск от индиректна редуция на активността на СУР от белимумаб. При започване или прекъсване на белимумаб, трябва да се обмисли терапевтично проследяване за пациентите, лекувани с СУР субстрати и тесен терапевтичен индекс, където дозата е индивидуално коригирана (напр. варфарин).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Benlysta и най-малко 4 месеца след последното приложение.

##### Бременност

Данните от употребата на Benlysta при бременни жени са ограничени. Не са провеждани официални проучвания. Освен очаквания фармакологичен ефект, който е понижаване на броя на В клетките, проучванията при маймуни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Benlysta не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

##### Кърмене

Не е известно дали Benlysta се екскретира в кърмата или дали се абсорбира системно след поглъщане. Въпреки това, белимумаб е открит в млякото на женски маймуни, на които са прилагани по 150 mg/kg на всеки 2 седмици.

Тъй като майчините антитела (IgG) се екскретират в кърмата, се препоръчва решението за спиране на кърменето или спиране на терапията с Benlysta да се направи, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

##### Фертилитет

Няма данни за ефектите на белимумаб върху фертилитета при човека. Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни на са оценявани в официални проучвания (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания на способността за шофиране и работа с машини. От фармакологичните характеристики на белимумаб не се предвиждат нежелани ефекти върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на Benlysta.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност при възрастни

Безопасността на белимумаб при пациенти със СЛЕ е оценена в 3 предрегистрационни, плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение, 1 плацебо-контролирано

проучване с подкожно приложение и едно постмаркетингово, плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение.

Представените данни в таблицата по-долу отразяват експозицията на Benlysta 10 mg/kg интравенозно с продължителност на инфузията един час на 0, 14-и, 28-ми ден и след това на всеки 28 дни за 52 седмици при 674 пациенти със СЛЕ, включително 472 пациенти с експозиция най-малко 52 седмици и 556 пациенти с експозиция на 200 mg Benlysta подкожно веднъж седмично за 52 седмици. Представените данни за безопасност включват данни след 52-ра седмица при някои пациенти. Включени са и данни от следрегистрационни доклади.

Повечето пациенти са били и на едно или повече от следните съпътстващи лечения за СЛЕ: кортикостероиди, имуномодулиращи лекарствени продукти, антималярийни средства, нестероидни противовъзпалителни средства.

Нежелани лекарствени реакции са съобщени при 87% от пациентите на лечение с Benlysta и при 90% от пациентите на лечение с плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции ( $\geq 5\%$  от пациентите със СЛЕ на лечение с Benlysta плюс стандартни грижи и с честота с  $\geq 1\%$  по-голяма от плацебо) са вирусни инфекции на горните дихателни пътища, бронхит и диария. Пациентите, които прекъсват лечението поради нежелани лекарствени реакции са 7% при лечение с Benlysta и 8% при лечение с плацебо.

#### Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по класификацията на MedDRA по системо-органи класове и по честота. Използваните категории по честота са:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Посочената честота е най-високата наблюдавана при всяка група.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана(и) реакция(и)
Инфекции и инфестации <sup>1</sup>	Много чести	Бактериални инфекции, напр. бронхит, инфекция на уринарния тракт
	Чести	Вирусен гастроентерит, фарингит, назофарингит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност <sup>2</sup>
	Нечести	Анафилактична реакция
	Редки	Забавен тип, не остри реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Депресия
	Нечести	Суицидно поведение, суицидни намерения
Нарушения на нервната система	Чести	Мигрена
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Реакции на мястото на инжектиране <sup>3</sup>
	Нечести	Ангиедем, уртикария, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Системни реакции, свързани с инфузията или инжектирането <sup>2</sup> , пирексия

<sup>1</sup> Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4 „Инфекции“ за повече информация.

<sup>2</sup> „Реакции на свръхчувствителност“ покрива група от термини, включително анафилаксия, и може да се прояви с различни симптоми, включително хипотония, ангиедем, уртикария или друг обрив, сърбеж и диспнея. „Системни реакции свързани с инфузия или инжектиране“ покрива група от термини и може да се прояви с различни симптоми, включително брадикардия, миалгия, главоболие, обрив, уртикария, пирексия, хипотония, хипертония, замаяност и артралгия. Поради припокриването на признаците и симптомите не е възможно при всички случаи да се разграничат двата типа реакции.

<sup>3</sup> Отнася се единствено за формата за подкожно приложение.



### Описание на избрани нежелани реакции

Представените по-долу данни са събрани от клинични проучвания с интравенозно приложение (10 mg/kg само интравенозна доза) и от клинично изпитване с подкожно приложение. Данни от постмаркетингово проучване също включват инфекции и психични нарушения.

*Системни реакции свързани с инфузия или инжектиране и свръхчувствителност:* Системни реакции свързани с инфузия или инжектиране и свръхчувствителност са наблюдавани главно в деня на приложение, но остри реакции на свръхчувствителност, могат да се проявят няколко дни след приема на дозата. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Честотата на инфузионните реакции и на реакциите на свръхчувствителност, след интравенозно приложение, развиващи се в рамките на 3 дни след инфузията са 12% в групата, получаваща Benlysta и 10% в групата на плацебо, като съответно при 1,2% и 0,3% се налага окончателно прекъсване на терапията.

#### *Инфекции:*

Общата честота на случаи на инфекции при предрегистрационни проучвания с интравенозно и подкожно приложение е 63% в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Инфекции, които се развиват при най-малко 3% от пациентите на Benlysta и най-малко с 1% по-често, в сравнение с пациентите на плацебо, са вирусна инфекция на горните дихателни пътища, бронхит и бактериална инфекция на уринарния тракт. Сериозни инфекции се развиват при 5% от пациентите в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Сериозните опортюнистични инфекции са изчислени съответно като 0,4% и 0% от тях. Инфекциите, които водят до прекратяване на лечението настъпват при 0,7% от пациентите, получаващи Benlysta и при 1,5% от пациентите на плацебо. Някои инфекции са тежки или фатални.

За информация относно инфекциите, наблюдавани при педиатрични пациенти, вижте точка Педиатрична популация по-долу.

В едно рандомизирано двойносляпо 52-седмично постмаркетингово проучване за безопасност (BEL115467) за оценка на смъртността и специфичните нежелани събития при възрастни, тежки инфекции са наблюдавани при 3,7% от пациентите, приемащи Benlysta (10 mg/kg интравенозно) спрямо 4,1% от пациентите, приемащи плацебо. Инфекции с летален изход (напр. пневмония и сепсис), обаче, са наблюдавани при 0,45% (9/2002) от лекуваните с Benlysta пациенти спрямо 0,15% (3/2001) от пациентите, приемащи плацебо, докато честотата на смъртните случаи вследствие каквато и да е причина е 0,50% (10/2002) спрямо 0,40% (8/2001), съответно. Повечето инфекции с летален изход са установени по време на първите 20 седмици от лечението с Benlysta.

*Психични нарушения:* В предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение са съобщавани сериозни психични събития при 1,2% (8/674) от пациентите, приемащи Benlysta 10 mg/kg и при 0,4% (3/675) от пациентите, приемащи плацебо. Тежка депресия е съобщавана при 0,6% (4/674) от пациентите, приемащи Benlysta 10 mg/kg и при 0,3% (2/675) от пациентите, приемащи плацебо. Съобщавани са две самоубийства при пациенти, приемащи Benlysta (включително при един, приемащ 1 mg/kg Benlysta).

В едно постмаркетингово проучване сериозни психични събития са съобщавани при 1,0% (20/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при 0,3% (6/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Тежка депресия е съобщавана при 0,3% (7/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при <0,1% (1/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Общата честота на тежки суицидни намерения или поведение, или на самонараняване без суицидно намерение е 0,7% (15/2002) при пациентите, приемащи Benlysta и 0,2% (5/2001) при плацебо групата. Не е съобщено самоубийство в нито една от групите.

От проучванията с интравенозно приложение не са изключени пациентите с анамнеза за психични нарушения.

В клиничното проучване с подкожно приложение, от което са изключени пациентите с анамнеза за психични нарушения, сериозни психични събития са съобщавани при 0,2% (1/556) от пациентите, приемащи Benlysta и при нито един пациент, приемащ плацебо. Няма съобщени сериозни, свързани с депресия, събития или самоубийства в нито една от групите.

*Левкопения:* Честотата на съобщените случаи на левкопения като нежелана реакция е 3% в групата на Benlysta и 2% в групата на плацебо.

*Гастроинтестинални нарушения:* Пациенти със затлъстяване [Индекс на телесна маса (ИТМ) >30 kg/m<sup>2</sup>], лекувани с интравенозно приложение на Benlysta, съобщават за по-честа поява на гадене, повръщане и диария, в сравнение с плацебо и в сравнение с пациенти с нормално тегло (ИТМ ≥18,5 до ≤30 kg/m<sup>2</sup>). Никоя от тези нежелани реакции при пациенти със затлъстяване не е сериозна.

#### Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти се основава на данни за безопасност от едно 52-седмично плацебо-контролирано проучване, при което 53 пациенти (на възраст от 6 до 17 години) със СЛЕ получават Benlysta (10 mg/kg интравенозно на 0, 14-ти, 28-ми ден, и след това на всеки 28 дни, на фона на съпътстващите терапии). Не са установени нови сигнали, свързани с безопасността при педиатричната популация на възраст на и над 12 години (n=43). Данните за безопасност при деца под 12-годишна възраст (n=10) са ограничени.

#### *Инфекции*

Възрастова група от 5 до 11 години: има съобщения за инфекции при 8/10 пациенти, приемащи Benlysta и при 3/3 пациенти, приемащи плацебо, и сериозни инфекции са съобщени при 1/10 пациенти, приемащи Benlysta и при 2/3 пациенти, приемащи плацебо (вж точка 4.4).  
Възрастова група от 12 до 17 години: има съобщения за инфекции при 22/43 пациенти, приемащи Benlysta и при 25/37 пациенти, приемащи плацебо, и сериозни инфекции са съобщени при 3/43 пациенти, приемащи Benlysta и при 3/37 пациенти, приемащи плацебо. По време на отворената фаза на продължение на проучването има една инфекция с летален изход при един пациент, който е приемал Benlysta.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Има ограничен клиничен опит с предозиране на Benlysta. Съобщените нежелани реакции, свързани със случаи на предозиране, са в съответствие с тези, очаквани за белимумаб.

Две дози до 20 mg/kg, приложени през интервал от 21 дни чрез интравенозна инфузия, са прилагани при хора без повишаване на честотата или тежестта на нежеланите лекарствени реакции в сравнение с дози от 1, 4 или 10 mg/kg.

При случайно предозиране, пациентите трябва да се наблюдават внимателно и според случая да се прилага поддържаща терапия.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресори, АТС код: L04AA26

##### Механизъм на действие

Белимумаб е човешко IgG1 $\lambda$  моноклонално антитяло, специфично за разтворимия човешки В лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS, познат още като BAFF и TNFSF13B). Белимумаб блокира свързването на разтворимия BLyS, фактор за преживяемост на В клетките, със съответните му рецептори на повърхността на тези клетки. Белимумаб не се свързва директно с В клетките, но свързвайки се с BLyS инхибира преживяемостта на В клетките, включително и на автореактивните В клетки, и ограничава диференциацията на В клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки.

Нивата на BLyS са повишени при пациенти със СЛЕ и други автоимунни заболявания. Съществува връзка между плазмените нива на BLyS и активността на заболяването СЛЕ. Относителната роля на нивата на BLyS в патофизиологията на СЛЕ не е напълно изяснена.

##### Фармакодинамични ефекти

В клинични изпитвания с интравенозно приложение на Benlysta са наблюдавани промени в биомаркери. При възрастни пациенти с хипергамаглобулинемия е наблюдавано нормализиране на нивата на IgG до 52-ра седмица при съответно 49% и 20% от пациентите в групите на лечение с Benlysta и плацебо.

При пациенти с анти-dsDNA антитела, до 52-ра седмица 16% от пациентите на лечение с Benlysta стават анти-dsDNA негативни, в сравнение със 7% от пациентите на плацебо.

При пациенти с ниски нива на комплемента е наблюдавано нормализиране на C3 и C4 до 52-ра седмица съответно при 38% и 44% от пациентите на лечение с Benlysta и при 17% и 18% от пациентите на плацебо.

От антифосфолипидните антитела са измервани само антикардиолипиновите антитела. За антикардиолипин IgA антитялото е наблюдавано понижение с 37% на 52-ра седмица ( $p=0,0003$ ), за антикардиолипин IgG антитялото е наблюдавано понижение с 26% на 52-ра седмица ( $p=0,0324$ ) и за антикардиолипин IgM антитялото е наблюдавано понижение с 25% ( $p=NS, 0,46$ ).

В дългосрочно неконтролирано разширено проучване са проследени настъпващите промени в В клетките (включително наивни, на паметта и активирани В клетки, и плазматични клетки) и нивата на IgG при пациенти по време на лечение с белимуаб, прилаган интравенозно. След лечение в продължение на 7 години и половина (включващо 72-седмичното основно проучване) е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различни подтипове В клетки, водещо до средно понижение на наивните В клетки с 87%, на паметовите В клетки с 67%, на активираните В клетки с 99%, и 92% средно понижение на плазматичните клетки след повече от 7 години лечение. След около 7 години се наблюдава средно понижение на нивата на IgG с 28%, като при 1,6% от пациентите нивата на IgG са се понижили до под 400 mg/dl. В повечето случаи докладваната честота на нежелани реакции по време на проучването остава постоянна или намалява.

По време на едно проучване при педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) фармакодинамичният отговор е съответствал на данните при възрастни пациенти.

#### Имуногенност

Чувствителността на тестовете за неутрализиращи антитела и неспецифични антилекарствени антитела (ADA) е ограничена от наличието на активно вещество в събраните проби. Поради това не е известна истинската честота на поява на неутрализиращи антитела и неспецифични антилекарствени антитела в проучваната популация.

При двете фаза III проучвания при възрастни, 4 от 563 (0,7%) пациенти в групата на 10 mg/kg и 27 от 559 (4,8%) пациенти в групата на 1 mg/kg са позитивни при изследване за персистиращо наличие на антитела срещу белимуаб.

При персистиращо позитивните пациенти във фаза III проучванията, 1/10 (10%), 2/27 (7%) и 1/4 (25%) пациенти, съответно в групите на плацебо, 1 mg/kg и 10 mg/kg, развиват инфузионни реакции в деня на приложение на дозата. Никоя от тези реакции не е сериозна и всички са леки до умерени по тежест. Малък брой пациенти с ADA съобщават сериозни/тежки НЛР.

Процентът на инфузионни реакции при персистиращо позитивните лица е сравним с процента за ADA-негативните пациенти – 75/552 (14%), 78/523 (15%) и 83/559 (15%), съответно за групите на плацебо, 1 mg/kg и 10 mg/kg.

По време на едно проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години ( $n=53$ ), нито един от пациентите не е изработил анти-белимуаб антитела.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Интравенозна инфузия при възрастни*

Ефикасността на Benlysta приложена интравенозно е оценена в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при 1 684 пациенти с клинична диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). Пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като скор  $\geq 6$  по скалата SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment (Безопасност на естрогените при проведено национално проучване на СЛЕ); SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Индекс на активност на СЛЕ)) и с

позитивни резултати от изследвания за антинуклеарни антитела (ANA) (ANA титър  $\geq 1:80$  и/или позитивни анти-dsDNA [ $\geq 30$  единици/ml]) при скрининг. Пациентите са на стабилен режим на лечение, включващ (като монотерапия или в комбинация) кортикостероиди, антималярни средства, НСПВС или други имunosупресори. Двете проучвания са със сходен дизайн, с изключение на продължителността на проучването. BLISS-76 продължава 76 седмици, а BLISS-52 52 седмици. В двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е оценена след 52 седмици.

Пациентите с активен лупусен нефрит и пациентите с активен лупус на централната нервна система са изключени от изпитването.

BLISS-76 е проведено главно в Северна Америка и Западна Европа. Съпътстващото лечение за лупус включва кортикостероиди (76%;  $>7,5$  mg/дневно 46%), имunosупресори (56%) и антималярни средства (63%).

BLISS-52 е проведено в Южна Америка, Източна Европа, Азия и Австралия. Съпътстващото лечение за лупус включва кортикостероиди (96%;  $>7,5$  mg/дневно 69%), имunosупресори (42%) и антималярни средства (67%).

На изходно ниво 52% от пациентите са с висока активност на заболяването (SELENA SLEDAI скор  $\geq 10$ ), 59% от пациентите са с кожно-лигавично засягане, 60% са с мускулно-скелетни симптоми, 16% са с хематологични промени, 11% са с бъбречно и 9% са със съдово органно засягане (BILAG A или B на изходно ниво).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна крайна точка (SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ)), която определя отговора като покриване на всеки от посочените по-долу критерии на 52-ра седмица в сравнение с изходното ниво:

- намаление с  $\geq 4$  точки на SELENA-SLEDAI скор, и
- да няма нов скор за органна локализация тип А по British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (Британска група за оценка на СЛЕ) или 2 нови скор за тип В органна локализация по BILAG, и
- без влошаване (повишаване с  $<0,30$  пункта) по Physician's Global Assessment скор (PGA) (Обща оценка на лекаря)

SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ) измерва подобрението по отношение на активността на СЛЕ без влошаване в никоя органна система или в цялостното състояние на пациента.

**Таблица 1: Ниво на отговор на 52-ра седмица**

Отговор	BLISS-76		BLISS-52		Сборни данни от BLISS-76 и BLISS-52	
	Плацебо* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Плацебо* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Плацебо* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		9,4%		14,0%		11,8%
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30,2,59)		1,68 (1,32,2,15)
Компоненти на SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)						
Процент пациенти с понижаване на SELENA-SLEDAI $\geq$ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Процент пациенти без влошаване по BILAG индекса	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Процент пациенти без влошаване по PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

\*Всички пациенти получават стандартна терапия

При анализ на сборни данни от двете проучвания, процентът пациенти на  $>7,5$  mg/дневно преднизон (или негов еквивалент) в началото на проучването, при които средната доза на кортикостероида е намалена с най-малко 25% до дозов еквивалент на преднизона  $\leq 7,5$  mg дневно през седмиците от 40 до 52, е 17,9% в групата на лечение с Benlysta и 12,3% в групата на плацебо (p=0,0451).

Обостренията на СЛЕ са дефинирани по модифицирания SELENA SLEDAI SLE Flare индекс. Средното време до поява на първо обостряне е отложено в сборната група с приложение на Benlysta, в сравнение с групата на плацебо (110 спрямо 84 дни, коефициент на риск=0,84, p=0,012). Тежки обострения са наблюдавани при 15,6% от групата на Benlysta, в сравнение с

23,7% от групата на плацебо, за 52-седмичния период на наблюдение (наблюдавана разлика в лечението = -8,1%; коефициент на риск =0,64, p=0,0011).

Benlysta показва подобрене по отношение на умората, в сравнение с плацебо, измерено по FACIT-Fatigue скалата в сборния анализ. Средната промяна в скората на 52-ра седмица от изходните стойности е значително по-голяма с Benlysta, в сравнение с плацебо (4,70 спрямо 2,46, p=0,0006).

Унивариабилен и мултивариабилен анализ на първичната крайна точка при предварително определени подгрупи показва, че най-голяма полза е наблюдавана при пациентите с по-висока активност на заболяването, включително пациенти със SELENA SLEDAI скор  $\geq 10$  или пациенти, които се нуждаят от стероиди за контрол на заболяването, или пациенти с ниски нива на комплемента.

*Post hoc* анализ показва подгрупи с високо ниво на отговор, като например пациентите с ниски нива на комплемента и позитивни за анти-dsDNA антитела в началото на проучването, вижте Таблица 2 с резултати от този пример за група с по-висока активност на заболяването. От тези пациенти, 64,5% са с изходен SELENA SLEDAI скор  $\geq 10$ .

**Таблица 2: Пациенти с ниски нива на комплемента и позитивни изходни анти-dsDNA антитела**

Подгрупа	Анти-dsDNA антитела позитивни И с ниски нива на комплемента	
	Плацебо (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
<b>Сборни данни от BLISS-76 и BLISS-52</b>		
SRI степен на повлияване на 52-ра седмица (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		19,8
SRI степен на повлияване (изключваща промените на комплемента и анти-dsDNA антитела) на 52-ра седмица (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,3
Тежки обостряния за период от 52 седмици		
Пациенти с тежко обостряне (%)	29,6	19,0
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		10,6
Време до тежко обостряне [коэффициент на риск (95% CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p=0,0038)
Намаление на преднизон с $\geq 25\%$ от изходните стойности до $\leq 7,5$ mg/дневно в периода от 40-та до 52-ра седмица* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		6,3
Подобрение на FACIT-fatigue сора на 52-ра седмица спрямо изходните стойности (средно)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (средна разлика)		2,21
<b>Само проучване BLISS-76</b>	<b>Плацебо (n=131)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=134)</b>
SRI степен на повлияване на 76-та седмица (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		12,1

\* При пациенти с изходна доза на преднизон  $>7,5$  mg/дневно

### Възраст и раса

#### *Възраст*

Не са установени разлики в ефикасността или безопасността при пациентите  $\geq 65$  години, на които Benlysta е прилагана интравенозно или подкожно, в сравнение с общата популация в плацебо-контролираните проучвания. Броят на пациентите на възраст  $\geq 65$  години, обаче, (62 пациенти за ефикасността и 219 за безопасността) не е достатъчен, за да се определи дали отговорът при тях се различава в сравнение с по-младите пациенти.



### *Чернокожи пациенти*

Benlysta е приложен интравенозно при чернокожи пациенти в рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано, 52-седмично изпитване фаза III/IV (EMBRACE). Ефикасността е оценена при 448 пациенти. Процентът на чернокожите пациенти, постигнали SRI-S2K отговор, е по-голям при пациентите, приемащи Benlysta, но разликата не е статистически значима в сравнение с плацебо. В съответствие с резултатите от други изпитвания, обаче, при чернокожите пациенти с висока активност на заболяването (нисък комплемент и положителни анти-dsDNA на изходно ниво, n=141) SRI-S2K отговорът е 45,1% при Benlysta 10 mg/kg в сравнение с 24,0% при плацебо (съотношение на шансовете 3,00; 95%; ДИ: 1,35, 6,68).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Benlysta са оценени в едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване (PLUTO) при 93 педиатрични пациенти с клинична диагноза за СЛЕ съгласно критериите на ACR класификацията. Пациентите са имали активен СЛЕ, дефиниран с един SELENA-SLEDAI скор  $\geq 6$  и положителни автоантитела при скрининга, както е описано в изпитванията при възрастни. Пациентите са били на установена схема за лечение на СЛЕ (стандарт на лечение) и са имали сходни включващи критерии с тези в проучванията при възрастни. Пациентите, които са били с активен лупусен нефрит, тежък активен лупус на ЦНС, първичен имунен дефицит, IgA дефицит или остра или хронична инфекции, налагащи лечение, са изключени от проучването. Проучването е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Медианата на възрастта на пациентите е била 15 години (диапазон от 6 до 17 години). При възрастовата група от 5 до 11 години (n=13) SELENA-SLEDAI скорът варира от 4 до 13, а при възрастовата група от 12 до 17 години (n=79) SELENA-SLEDAI скорът варира от 4 до 20. Повечето пациенти (94,6%) са били от женски пол. Проучването няма мощност за провеждане на статистически сравнения и всички данни са описателни.

Първичната крайна точка за ефикасност е SLE Responder Index (SRI) на 52-ра седмица, както е описано в изпитванията с интравенозно приложение при възрастни. Установено е, че дялът на педиатричните пациенти, при които е постигнат SRI отговор е по-голям при пациентите, приемащи Benlysta в сравнение с приемащите плацебо. Отговорът по отношение на индивидуалните компоненти на крайната точка съответства на този за SRI (Таблица 3).

**Таблица 3 – Ниво на педиатричния отговор на 52-ра седмица**

<b>Отговор</b>	<b>Плацебо (n=40)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=53)</b>
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Съотношение на шансовете (95% ДИ) спрямо плацебо		1,49 (0,64, 3,46)
<b>Компоненти на SLE Responder Index</b>		
Процент на пациентите с намаление в SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)

Съотношение на шансовете (95% ДИ) спрямо плацебо		1,62 (0,69, 3,78)
Процент на пациентите без влошаване според ВІLAG индекс (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Съотношение на шансовете (95% ДИ) спрямо плацебо		1,96 (0,77, 4,97)
Процент на пациентите без влошаване според PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Съотношение на шансовете (95% ДИ) спрямо плацебо		1,70 (0,66, 4,39)

При пациентите с едно тежко обостряне, медианата на деня от проучването с поява на първото тежко обостряне е ден 159,5 при групата, приемаща Benlysta и ден 82 при групата, приемаща плацебо. Тежки обостряния са наблюдавани при 22,6% от групата, приемаща Benlysta в сравнение с 42,5% от групата, приемаща плацебо по време на 52 седмици наблюдение (установена разлика в лечението = 19,9%; съотношение на риска = 0,38, 95% ДИ: 0,18, 0,82). Това е в съответствие с находките от клиничните изпитвания при възрастни с интравенозно приложение.

Използвайки критериите за оценка на ювенилния СЛЕ отговор на международната организация за изпитвания в педиатричната ревматология/Американския колеж по ревматология (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR)), е установено подобрене в сравнение с плацебо при по-голям процент от педиатричните пациенти, приемащи Benlysta (Таблица 4).

**Таблица 4 – Ниво на PRINTO/ACR отговора на 52-ра седмица**

	Процент на пациентите с най-малко 50% подобрене за всеки 2 от 5 компонента* и не повече от един от останалите с влошаване повече от 30%		Процент на пациентите с най-малко 30% подобрене за всеки 3 от 5 компонента* и не повече от един от останалите с влошаване повече от 30%	
	Плацебо n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Плацебо n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Отговор, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Установена разлика спрямо плацебо		25,38		25,33
Съотношение на шансовете (95% ДИ) спрямо плацебо		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

\*Петте PRINTO/ACR компоненти представляват процентната промяна на 52-ра седмица във: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI скор, 24-часова протеинурия и Въпросник за качеството на живот при деца, и, Въпросник за качеството на живот при деца – генерична базова скала (PedsQL GC) за скор за физическото функциониране в областта.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри при интравенозно приложение, посочени по-долу, се основават на оценка на популационните параметри за 563 пациенти, които са получавали Benlysta 10 mg/kg в две фаза III проучвания.

### Абсорбция

Benlysta се прилага чрез интравенозна инфузия. Максимални серумни концентрации на белимуаб като цяло са наблюдавани по време на или малко след края на инфузията. Максималната серумна концентрация е 313  $\mu\text{g/ml}$  (в граници: 173-573  $\mu\text{g/ml}$ ) въз основа на симулиране на профила концентрация/време чрез типичните стойности за параметъра от популационния фармакокинетичен модел.

### Разпределение

Белимуаб се разпределя в тъканите с обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) приблизително 5 литра.

### Биотрансформация

Белимуаб е протеин, за който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания за биотрансформация.

### Елиминиране

Серумните концентрации на белимуаб намаляват по биекспоненциален начин, с полуживот на разпределение 1,75 дни и терминален полуживот 19,4 дни. Системният клирънс е 215 ml дневно (граници: 69-622 ml дневно).

### Специални популации пациенти

*Педиатрична популация:* Фармакокинетичните параметри се основават на оценките на индивидуалните параметри от един популационен фармакокинетичен анализ при 53 пациенти от едно проучване при педиатрични пациенти. След интравенозно приложение на 10 mg/kg на 0, 14 и 28-ми ден, и след това на 4-седмични интервали, експозициите на белимуаб са подобни между педиатричните и възрастните участници със СЛЕ. В стационарно състояние средните геометрични стойности за  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , и AUC са 305  $\mu\text{g/ml}$ , 42  $\mu\text{g/ml}$ , и 2 569 ден• $\mu\text{g/ml}$  във възрастовата група от 5 до 11 години, и 317  $\mu\text{g/ml}$ , 52  $\mu\text{g/ml}$ , и 3 126 ден• $\mu\text{g/ml}$  във възрастовата група от 12 до 17 години (n=43).

*Старческа възраст:* Benlysta е проучена при малък брой пациенти в старческа възраст. В цялата популация от проучването със СЛЕ и интравенозно лечение, възрастта не повлиява експозицията на белимуаб в популационния фармакокинетичен анализ. Все пак, поради малкия брой пациенти  $\geq 65$  години, ефект на възрастта не може да се изключи окончателно.

*Бъбречно увреждане:* Не са провеждани конкретни проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на белимуаб. По време на клиничното разработване, Benlysta е проучвана при пациенти със СЛЕ и бъбречно увреждане (261 пациенти с умерено бъбречно увреждане, креатининов клирънс  $\geq 30$  и  $< 60$  ml/min; 14 пациенти с тежко бъбречно увреждане, креатининов клирънс  $\geq 15$  и  $< 30$  ml/min). Намалението на системния

клирънс, оценено чрез популационно фармакокинетично моделиране за пациенти със средните стойности за съответната категория на бъбречно увреждане спрямо пациенти с медианен креатининов клирънс във фармакокинетичната популация (79,9 ml/min) е 1,4% за леко (75 ml/min), 11,7% за умерено тежко (45 ml/min) и 24,0% за тежко (22,5 ml/min) бъбречно увреждане. Въпреки че протеинурията ( $\geq 2$  g/дневно) повишава клирънса на белимуаб, а намаляването на креатининовия клирънс понижава клирънса на белимуаб, тези ефекти са в очакваните граници на вариабилност. Поради това не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

*Чернодробно увреждане:* Не са провеждани конкретни проучвания за оценка на ефектите на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на белимуаб. IgG1 молекули като белимуаб се катаболизират от широко разпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробната тъкан и е малко вероятно промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на белимуаб.

#### Телесно тегло/Индекс на телесната маса (ИТМ)

Нормализирано според теглото дозиране на белимуаб води до намаляване на експозицията за пациенти с поднормено тегло (ИТМ  $<18,5$ ) и до повишаване на експозицията при пациенти със затлъстяване (ИТМ  $\geq 30$ ). Промените в експозицията в зависимост от ИТМ не водят до съответстващи промени в ефикасността. Повишената експозиция при пациенти със затлъстяване, получаващи 10 mg/kg белимуаб, не води до цялостно повишаване на процента на нежеланите реакции или до сериозни нежелани реакции, в сравнение с пациентите със затлъстяване, получаващи плацебо. Все пак, при пациенти със затлъстяване е наблюдавана по-висока честота на гадене, повръщане и диария. Никоя от тези гастроинтестинални нежелани реакции при пациенти със затлъстяване не е била сериозна. Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с поднормено тегло или със затлъстяване.

#### Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

Пациенти със СЛЕ, които преминават от 10 mg/kg интравенозно приложение на всеки 4 седмици към 200 mg подкожно приложение всяка седмица, с 1 до 4-седмичен интервал на преход, имат серумни концентрации на белимуаб преди приложение на първата подкожна доза, близки до крайните концентрации в стационарно състояние след подкожно приложение (вж. точка 4.2).

Въз основа на симулации с популационни ФК (фармакокинетични) параметри, стационарните средни концентрации на белимуаб при подкожно приложение всяка седмица на 200 mg, са подобни на тези след интравенозно приложение на 10 mg/kg на всеки 4 седмици.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на изпитвания за токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност.

Интравенозно или подкожно приложение при маймуни води до очаквано понижаване на броя на В клетките в периферната кръв и в лимфоидната тъкан без свързана с това токсичност.

Репродуктивни проучвания са провеждани при бременни дългоопашати макаци, на които е прилаган белимуаб 150 mg/kg чрез интравенозна инфузия (приблизително 9 пъти очакваната максимална клинична експозиция при хора) на всеки 2 седмици за период до 21 седмици. В тези проучвания лечението с белимуаб не е свързано с директни или индиректни вредни ефекти по отношение на токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност.

Свързаните с лечението реакции са ограничени до очакваното обратимо намаление на В клетките при майките и новородените, както и обратимо понижаване на IgM при новородените маймуни. Броят на В клетките се възстановява след спиране на лечението с белимумаб до края на първата година след раждането за възрастните маймуни и до края на третия месец за новородените маймуни. Нивата на IgM при малките, изложени на белимумаб *in utero*, се възстановяват до навършване на 6-месечна възраст.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски маймуни са оценени в 6-месечни токсикологични проучвания при многократно прилагане на белимумаб в дози до 50 mg/kg включително. Не са наблюдавани свързани с лечението промени на мъжките и женските репродуктивни органи на полово зрели животни. Неофициална оценка на менструалния цикъл при женските животни не показва промени, свързани с белимумаб.

Тъй като белимумаб е моноклонално антителио, не са провеждани проучвания за генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност или проучвания за ефект върху фертилитета (при мъжки или женски животни).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лимонена киселина монохидрат (E330)  
Натриев цитрат (E331)  
Захароза  
Полисорбат 80

### **6.2 Несъвместимости**

Benlysta не е съвместим с 5% глюкоза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

5 години

#### Приготвен разтвор

След разтваряне с вода за инжекции, ако не се използва веднага, приготвеният разтвор трябва да се предпазва от директна слънчева светлина и да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C.

#### Приготвен и разреден разтвор за инфузия

Разтвор на Benlysta, разреден в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или Ringer лактат инжекционен разтвор може да се съхранява при 2°C до 8°C или на стайна температура (15°C до 25°C).

Общото време след разтварянето на Benlysta до завършване на инфузията не трябва да е повече от 8 часа.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

### Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакони от стъкло тип 1 (5 ml), запечатани със силиконизирана хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащи 120 mg прах.

Опаковка: 1 флакон

### Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакони от стъкло тип 1 (20 ml), запечатани със силиконизирана хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащи 400 mg прах.

Опаковка: 1 флакон

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Приготвяне на 120 mg разтвор за инфузия

#### *Разтваряне*

Разтварянето и разреждането трябва да се провеждат при асептични условия.

Флаконът трябва да се остави на стайна температура (15°C до 25°C) за 10-15 минути, за да се затопли.

Препоръчва се използване на игла 21 G – 25 G при пробиване на запушалката на флакона за разтваряне и разреждане.

Флаконът за еднократна употреба от 120 mg белимуаб се разтваря с 1,5 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимуаб.

Струята вода за инжекции трябва да се насочи към страничната стена на флакона, за да се ограничи до минимум образуването на пяна. Внимателно въртете флакона 60 секунди. Оставете флакона на стайна температура (15°C до 25°C) по време на разтварянето, внимателно въртейки флакона по 60 секунди на всеки 5 минути до разтваряне на праха. Не разклащайте.

Разтварянето обикновено е пълно 10 до 15 минути след добавяне на водата, но може да отнеме и до 30 минути.

Пазете приготвения разтвор от слънчева светлина.

Ако за разтваряне на Benlysta се използва механичен уред за разтваряне, не трябва да се надвишават 500 гртм и флаконът не трябва да се върти повече от 30 минути.

След като разтварянето е напълно приключило, разтворът трябва да е опалесциращ и безцветен до бледожълт, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо.

След разтваряне от всеки флакон може да се изтегли разтвор с обем 1,5 ml (отговарящ на 120 mg белимуаб).

#### *Разреждане*

Разтвореният лекарствен продукт се разрежда до 250 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или Ringer лактат инжекционен разтвор. При пациенти с телесно тегло по-малко от или равно на 40 kg, може да се обмисли употребата на инфузионни сакове с обем 100 ml от тези разредители, при условие, че получената концентрация на белимуаб в инфузионния сак не надвишава 4 mg/ml.

Интравенозни разтвори на 5% глюкоза са несъвместими с Benlysta и не трябва да се използват.

От 250 ml (или 100 ml) инфузионен сак или бутилка натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или Ringer лактат инжекционен разтвор изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема приготвен разтвор на Benlysta, необходим за дозата на пациента. След това прибавете необходимия обем разтвор Benlysta в инфузионния сак или бутилка. Внимателно обърнете сака или бутилката, за да смесите разтвора. Неизползваният разтвор от флакона трябва да се изхвърли.

Преди приложение проверете визуално разтвора на Benlysta за наличие на видими частици и промени в цвета. В случай че се наблюдават такива, изхвърлете разтвора.

Общото време от разтваряне на Benlysta до завършване на инфузията не трябва да надвишава 8 часа.

#### Приготвяне на 400 mg разтвор за инфузия

##### *Разтваряне*

Разтварянето и разреждането трябва да се провеждат при асептични условия.

Флаконът трябва да се остави на стайна температура (15°C до 25°C) за 10 до 15 минути, за да се затопли.

Препоръчва се използване на игла 21 G – 25 G при пробиване на запушалката на флакона за разтваряне и разреждане.

Флаконът за еднократна употреба от 400 mg белимуаб се разтваря с 4,8 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимуаб.

Струята вода за инжекции трябва да се насочи към страничната стена на флакона, за да се ограничи до минимум образуването на пена. Внимателно въртете флакона 60 секунди. Оставете флакона на стайна температура (15°C до 25°C) по време на разтварянето, внимателно въртейки флакона по 60 секунди на всеки 5 минути до разтваряне на праха. Не разклащайте.

Разтварянето обикновено е пълно 10 до 15 минути след добавяне на водата, но може да отнеме и до 30 минути.

Пазете приготвения разтвор от слънчева светлина.

Ако за разтваряне на Benlysta се използва механичен уред за разтваряне, не трябва да се надвишават 500 грm и флаконът не трябва да се върти повече от 30 минути.

След като разтварянето е напълно приключило, разтворът трябва да е опалесциращ и безцветен до бледожълт, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо.

След разтваряне от всеки флакон може да се изтегли разтвор с обем 5 ml (отговарящ на 400 mg белимуаб).

#### *Разреждане*

Разтвореният лекарствен продукт се разрежда до 250 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или Ringer лактат инжекционен разтвор.

Интравенозни разтвори на 5% глюкоза са несъвместими с Benlysta и не трябва да се използват.

От 250 ml инфузионен сак или бутилка натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или Ringer лактат инжекционен разтвор изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема приготвен разтвор на Benlysta, необходим за дозата на пациента. След това прибавете необходимия обем разтвор Benlysta в инфузионния сак или бутилка. Внимателно обърнете сака или бутилката, за да смесите разтвора. Неизползваният разтвор от флакона трябва да се изхвърли.

Преди приложение проверете визуално разтвора на Benlysta за наличие на видими частици и промени в цвета. В случай че се наблюдават такива, изхвърлете разтвора.

Общото време от разтваряне на Benlysta до завършване на инфузията не трябва да надвишава 8 часа.

#### Начин на приложение

Benlysta се прилага чрез инфузия за период от 1 час.

Benlysta не трябва да се прилага чрез инфузия едновременно през един и същ венозен достъп с други средства. Не са провеждани физични и химични проучвания за оценка на едновременно приложение на Benlysta с други средства.

Не са наблюдавани несъвместимости между Benlysta и инфузионните сакове от поливинилхлорид и полиолефин.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited



12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/700/001 – 1 флакон – 120 mg  
EU/1/11/700/002 – 1 флакон – 400 mg

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>