

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg belimumab. Efter beredning innehåller lösningen 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg belimumab. Efter beredning innehåller lösningen 80 mg belimumab per ml.

Belimumab är en human, IgG1 λ monoklonal antikropp som produceras i en mammalieceLLinje (NS0) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Benlysta är indicerat som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Benlysta ska inledas och övervakas av en kvalificerad läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av SLE. Infusioner med Benlysta ska administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal med utbildning i att ge infusionsterapi.

Administrering av Benlysta kan orsaka allvarliga eller livshotande överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner. Patienter har rapporterat att utveckla symtom på akuta överkänslighetsreaktioner flera timmar efter det att infusionen har administrerats. Återkommande kliniskt signifikanta reaktioner efter initial, lämplig behandling av symtomen har även observerats (se avsnitt 4.4 och 4.8). Därför ska Benlysta administreras i en miljö där det finns tillgängliga resurser för behandling av sådana reaktioner omedelbart. Patienter ska stanna kvar under klinisk övervakning en längre tidsperiod (flera timmar), efter åtminstone de två första infusionerna, där möjligheten till en fördröjd reaktion tas med i beräkningen.

Patienter som behandlas med Benlysta ska uppmärksammas på den potentiella risken för allvarlig eller livshotande överkänslighet och en potentiell fördröjning eller återkommande symtom av denna. Patienten ska förses med bipacksedeln varje gång Benlysta administreras (se avsnitt 4.4).

Dosering

Premedicinering inklusive en antihistamin, med eller utan ett febernedsättande medel, kan administreras före Benlysta-infusionen (se avsnitt 4.4).

Den rekommenderade dosregimen är 10 mg/kg Benlysta dag 0, 14 och 28 samt med 4-veckors intervall därefter. Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerligt. Avbrytande av behandlingen med Benlysta ska övervägas om det inte förekommer någon förbättring av sjukdomen efter 6 månaders behandling.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

Vid övergång från intravenös administrering till subkutan administrering av Benlysta ska den första subkutana injektionen ges 1 till 4 veckor efter den sista intravenösa dosen (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Effekt och säkerhet för Benlysta hos äldre har inte fastställts. Uppgifter om patienter ≥ 65 år är begränsade till <1,8 % av den studerade populationen. Därför rekommenderas inte användning av Benlysta till äldre patienter, såvida inte fördelarna förväntas uppväga riskerna. Om administrering av Benlysta till äldre patienter anses nödvändigt, krävs inte någon dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Belimumab har studerats hos ett begränsat antal SLE-patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgänglig information behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas emellertid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion med hänsyn till bristen på data (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts med Benlysta hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte sannolikt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver någon dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Benlysta har inte fastställts hos barn och ungdomar (<18 år). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Benlysta administreras intravenöst genom infusion och måste beredas och spädas före administrering. För anvisningar om beredning, spädning och förvaring av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Benlysta ska infunderas under 1 timmas tid.

Benlysta får inte administreras som en intravenös bolus.

Infusionshastigheten kan sänkas eller avbrytas tillfälligt om patienten utvecklar en infusionsreaktion. Infusionen måste avslutas omedelbart om patienten drabbas av en potentiellt livshotande biverkan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Benlysta har inte studerats hos följande patientgrupper och rekommenderas inte vid:

- svår aktiv lupus i centrala nervsystemet
- svår aktiv lupusnephrit (se avsnitt 5.1)
- hiv
- tidigare eller pågående hepatit B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG <400 mg/dl) eller IgA-brist (IgA <10 mg/dl)
- en större organtransplantation eller hematopoietisk stam-/cell-/märgtransplantation eller njurtransplantation i anamnesen.

Samtidig användning med B-cellsinriktad terapi eller cyklofosfamid

Benlysta har inte studerats i kombination med annan B-cellsinriktad terapi eller intravenös cyklofosfamid. Försiktighet ska iaktas om Benlysta administreras tillsammans med annan B-cellsinriktad terapi eller cyklofosfamid.

Infusionsreaktioner och överkänslighet

Administrering av Benlysta kan orsaka överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner som kan vara allvarliga och dödliga. I händelse av en allvarlig reaktion måste administreringen av Benlysta avbrytas och lämplig medicinsk behandling administreras (se avsnitt 4.2). Risken för överkänslighetsreaktioner är störst vid de två första infusionerna; dock ska risken beaktas vid varje administrerad infusion. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikant överkänslighet kan löpa ökad risk.

Premedicinering inklusive en antihistamin, med eller utan ett febernedsättande medel, kan administreras före Benlysta-infusionen. Det finns otillräcklig kunskap för att avgöra huruvida pre-medicinering kan minska frekvensen eller allvarligheten av infusionsreaktionen.

I kliniska studier drabbades cirka 0,9 % av patienterna av allvarliga infusions- och överkänslighetsreaktioner, bland annat anafylaktisk reaktion, bradykardi, hypotoni, angioödem och dyspné. Infusionsreaktioner förekom oftare under de två första infusionerna och tenderade att minska med efterföljande infusioner (se avsnitt 4.8). Patienter har rapporterats utveckla symtom på akut överkänslighet flera timmar efter det att infusionen har administrerats. Återkommande, kliniskt signifikanta reaktioner efter initial, lämplig behandling av symtomen har även observerats (se avsnitt 4.2 och 4.8). Därför ska Benlysta administreras i en miljö där det finns resurser för att behandla sådana reaktioner omedelbart. Patienter ska stanna kvar under klinisk övervakning under en längre tidsperiod (flera timmar) efter åtminstone de två

första infusionerna, där möjligheten för en fördröjd reaktion tas med i beräkningen. Patienter ska informeras om att överkänslighetsreaktioner är möjliga från dagen då infusionen ges eller flera dagar efter att infusionen givits, och om eventuella tecken och symtom samt möjligheten för att dessa återkommer. Patienter ska instrueras att söka omedelbar vård om de upplever något av dessa symtom. Patienten ska förse med bipacksedeln varje gång Benlysta administreras (se avsnitt 4.2). Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner har också setts och inkluderade symtom som utslag, illamående, trötthet, myalgi, huvudvärk och ansiktsödem.

Infektioner

Verkningsmekanismen för belimumab kan öka risken för att utveckla infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Allvarliga infektioner, inklusive dödsfall, har rapporterats hos SLE-patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive belimumab (se avsnitt 4.8). Läkaren bör iaktta försiktighet när användning av Benlysta övervägs till patienter med allvarliga eller kroniska infektioner eller recidiverande infektion i anamnesen. Patienter som utvecklar en infektion under tiden de genomgår behandling med Benlysta ska övervakas noga, och avbrytande av immunsuppressiv behandling inklusive belimumab till dess infektionen är utläkt ska noga övervägas. Risken med användning av Benlysta till patienter med aktiv eller latent tuberkulos är inte känd.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid Benlystabelhandling mot SLE. Läkare ska vara särskilt observanta på symtom som tyder på PML som patienterna själva kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienterna bör monitoreras för alla dessa nya eller förvärrade symtom eller tecken och om sådana symtom/tecken uppkommer, remitteras till neurolog för övervägande av lämpliga diagnostikmetoder för PML. Om PML misstänks får inga ytterligare doser ges förrän PML har uteslutits.

Immunisering

Levande vacciner ska inte ges 30 dagar före eller samtidigt med Benlysta, eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter om sekundär överföring av infektion från personer som erhåller levande vacciner till patienter som erhåller Benlysta.

På grund av verkningsmekanismen kan belimumab störa svaret på immuniseringar.

I en liten studie där responsen mot ett 23-valent pneumokockvaccin utvärderades var dock den övergripande immunresponsen mot de olika serotyperna liknande för SLE-patienter som fått Benlysta jämfört med de som fått standardiserad immunsuppressiv behandling vid tidpunkten för vaccinering. Det finns otillräckliga uppgifter för att dra slutsatser kring respons på andra vacciner.

Begränsade uppgifter tyder på att Benlysta inte signifikant påverkar förmågan att upprätthålla ett skyddande immunsvår på immuniseringar som erhållits före administrering av Benlysta. I en delstudie uppvisade en liten grupp patienter som tidigare erhållit antingen stelkramps-, pneumokock- eller influensavaccination fortfarande skyddande titrar efter behandling med Benlysta.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Immunmodulatoriska läkemedel, inklusive Benlysta, kan öka risken för malignitet. Försiktighet bör iaktas när Benlysta-terapi övervägs för patienter med malignitet i anamnesen eller när man överväger att fortsätta behandlingen hos patienter som utvecklar malignitet. Patienter med malign neoplasm inom de senaste 5 åren har inte studerats, med undantag för basal- eller skivepitelcellscancer i huden eller cancer i livmoderhalsen som exciderats fullständigt eller blivit adekvat behandlad.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Bildandet av vissa CYP450-enzymers hämmas av ökade nivåer av vissa cytokiner vid kronisk inflammation. Det är inte känt om belimumab kan vara en indirekt modulator av sådana cytokiner. En risk för indirekt minskning av CYP-aktivitet med belimumab kan inte uteslutas. Vid initiering eller avbrytande av behandling med belimumab bör monitorering övervägas för patienter som behandlas med CYP-substrat med ett smalt terapeutiskt index, där dosen anpassas individuellt (t.ex. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel under behandling med Benlysta och under minst 4 månader efter den sista behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsade uppgifter från användning av Benlysta hos gravida kvinnor. Inga formella studier har utförts. Förutom en förväntad farmakologisk effekt, dvs. reduktion av B-celler, tyder djurstudier på att det inte finns några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Benlysta ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om Benlysta utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter förtäring. Belimumab har detekterats i mjölk från honapor som tillförts 150 mg/kg varannan vecka.

Eftersom maternella antikroppar (IgG) utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas att ett beslut ska fattas huruvida amningen ska avbrytas eller Benlysta-behandlingen ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av belimumab på human fertilitet. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte formellt utvärderats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos belimumab. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Benlysta ska beaktas när patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga övervägs.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för belimumab hos patienter med SLE har utvärderats i 3 placebokontrollerade studier med intravenös administrering och 1 placebokontrollerad studie med subkutan administrering.

Uppgifterna som redovisas i tabellen nedan avspeglar en exponering för Benlysta administrerat (10 mg/kg intravenöst under 1 timme på dag 0, 14, 28 och sedan var 28:e dag i upp till 52 veckor) hos 674 patienter med SLE, inklusive 472 som exponerades under minst 52 veckor, och 556 patienter som exponerades för

200 mg Benlysta subkutant en gång i veckan i upp till 52 veckor. Säkerhetsdata inkluderar data utöver 52 veckor för vissa patienter. Data från rapporter efter marknadsintroduktion är också inkluderade.

Huvuddelen av patienterna erhöll också samtidigt en eller flera av följande behandlingar för SLE: kortikosteroider, immunmodulatoriska läkemedel, anti-malariamedel, icke-steroidala anti-inflammatoriska läkemedel.

Biverkningar rapporterades för 87 % av de patienter som behandlats med Benlysta och för 90 % av de patienter som behandlats med placebo. De oftast rapporterade biverkningarna (≥ 5 % av patienterna med SLE som behandlats med Benlysta som tilläggsbehandling till standardterapi och en frekvens på ≥ 1 % mer än placebo) var virusinfektion i övre luftvägarna, bronkit och diarré. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7 % för Benlysta-behandlade patienter och 8 % för placebobehandlade patienter.

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-organklass och frekvens. De frekvenskategorier som används är:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Angiven frekvens är den högsta som setts med någon av formuleringarna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning(ar)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Bakteriella infektioner t.ex. bronkit, urinvägsinfektion
	Vanliga	Virusgastroenterit, faryngit, nasofaryngit, virusinfektion i övre luftvägarna
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Leukopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner*
	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
	Sällsynta	Fördröjda, icke-akuta överkänslighetsreaktioner
Psykiska störningar	Vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Migrän
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället**
	Mindre vanliga	Angioödem, urtikaria, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner*, feber

*"Överkänslighetsreaktioner" omfattar en grupp av termer, bland annat anafylaxi, och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat hypotoni, angioödem, urtikaria eller annat utslag, klåda och dyspné. "Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner" omfattar en grupp av termer och kan manifesteras som en rad symtom, bland annat bradykardi, myalgi, huvudvärk, utslag, urtikaria, feber, hypotoni, hypertoni, yrsel och artralgi. Eftersom tecken och symtom överlappar varandra, är det inte möjligt att skilja mellan överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner i alla fall.

** Gäller endast den subkutana formuleringen.

Beskrivning av valda biverkningar

Nedan redovisade data har poolats från de kliniska studierna med intravenös administrering (endast 10 mg/ml intravenös dos) och den kliniska studien med subkutan administrering.

Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighet: Infusions- eller injektionsrelaterade systemiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner observerades vanligtvis på administreringsdagen men akuta överkänslighetsreaktioner kan förekomma flera dagar efter dosering. Patienter med en bakgrund av multipla läkemedelsallergier eller signifikanta överkänslighetsreaktioner kan löpa ökad risk.

Incidensen av infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner efter intravenös administrering inom 3 dagar efter en infusion var 12 % i gruppen som erhöll Benlysta och 10 % i gruppen som erhöll placebo, varvid 1,2 % respektive 0,3 % krävde att behandlingen avbröts permanent.

Infektioner: Den totala incidensen av infektioner i intravenös och subkutan studie var 63 % både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo. Infektioner som förekom hos minst 3 % av Benlysta-patienterna och minst 1 % mer frekvent än hos patienter som fick placebo var virusinfektion i övre luftvägarna, bronkit och bakteriella urinvägsinfektioner. Allvarliga infektioner förekom hos 5 % av patienterna både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo; allvarliga opportunistiska infektioner stod för 0,4 % respektive 0 % av dessa. Infektioner som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 0,7 % av patienterna som fick Benlysta och hos 1,5 % av patienterna som fick placebo. Några infektioner var allvarliga eller dödliga.

Leukopeni: Incidensen av leukopeni rapporterad som en biverkan var 3 % i gruppen som fick Benlysta och 2 % i gruppen som fick placebo.

Psykiska störningar: Incidensen av depression rapporterad som en biverkan var 3 % både i gruppen som fick Benlysta och i gruppen som fick placebo.

Magtarmkanalen: Överviktiga patienter [Body Mass Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$] som behandlades med intravenöst administrerat Benlysta rapporterade högre förekomst av illamående, kräkningar och diarré i förhållande till placebo och jämfört med normalviktiga patienter (BMI $\geq 18,5$ till $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Ingen av dessa gastrointestinala händelser hos överviktiga patienter var allvarliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av Benlysta. Biverkningar som rapporterats i samband med överdosering har varit i enlighet med de som förväntats för belimumab.

Två doser upp till 20 mg/kg som administrerades med 21 dagars mellanrum med intravenös infusion har givits till människa utan någon ökning av förekomsten eller svårighetsgraden av biverkningarna jämfört med doser på 1, 4 eller 10 mg/kg.

Vid fall av oavsiktlig överdosering ska patienten observeras noga och stödjande vård ges efter behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunosuppressiva medel, ATC-kod: L04AA26

Verkningsmekanism

Belimumab är en human IgG1 λ monoklonal antikropp specifik för lösligt humant BLyS-protein (B Lymphocyte Stimulator) (även benämnt BAFF och TNFSF13B). Belimumab blockerar bindningen av lösligt BLyS, en B-cellsöverlevnadsfaktor, till dess receptorer på B-celler. Belimumab binder inte B-celler direkt utan genom att binda BLyS hämmar belimumab överlevnaden av B-celler, inklusive autoreaktiva B-celler, och minskar differentieringen av B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller.

BLyS-nivåerna är förhöjda hos patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns ett samband mellan BLyS-nivåer i plasma och sjukdomsaktivitet för SLE. Det är inte känt i vilket förhållande BLyS-nivåerna bidrar till patofysiologin hos SLE.

Farmakodynamisk effekt

Förändringar av biomarkörer sågs i kliniska prövningar med intravenöst administrerat Benlysta. Hos patienter med hypergammaglobulinemi iaktogs normalisering av IgG-nivåerna vid vecka 52 hos 49 % och 20 % av patienterna som erhöll Benlysta respektive placebo.

Hos patienter med anti-dsDNA-antikroppar övergick 16 % av patienterna som behandlades med Benlysta till att vara anti-dsDNA-negativa jämfört med 7 % av patienterna som erhöll placebo vid vecka 52.

Hos patienter med låga komplementnivåer sågs normalisering av C3 och C4 vid vecka 52 hos 38 % respektive 44 % av patienterna som erhöll Benlysta och hos 17 % respektive 18 % av patienterna som erhöll placebo.

Av antifosfolipidantikropparna, mättes endast antikardiolipinantikroppar. För antikardiolipin IgA-antikroppar iaktogs en 37 %-ig minskning vecka 52 ($p=0,0003$), för antikardiolipin IgG-antikroppar sågs en 26 %-ig minskning vecka 52 ($p=0,0324$) och för antikardiolipin IgM sågs en 25 %-ig minskning ($p=NS, 0,46$).

Förändringar i B-celler (inklusive undergrupperna: naiva, minnes- och aktiverade B-celler samt plasmaceller) och av IgG nivåer som sker hos patienter under pågående behandling med intravenös

belimumab, följdes i en långsiktig *icke-kontrollerad* förlängningsstudie. Efter sju och ett halvt års behandling (inklusive 72-veckors ursprunglig studie) observerades en väsentlig och varaktig minskning av olika undergrupper av B-celler, vilket ledde till en 87 % medianminskning av naiva B-celler, 67 % av minnes-B-celler, 99 % av aktiverade B-celler, samt 92 % medianminskning av plasmaceller efter mer än sju års behandling. Efter ca sju år observerades en 28 % medianminskning av IgG-nivåerna, varav 1,6 % av patienterna upplevde en minskning i IgG-nivåerna till under 400 mg/dl. Biverkningsrapporteringen förblev under studiens gång i allmänhet stabil, eller minskad.

Immunogenicitet

Analysens sensitivitet för neutraliserande antikroppar och icke-specifik antidrogantikropp (ADA) begränsas av förekomsten av aktivt läkemedel i de insamlade proverna. Den verkliga förekomsten av neutraliserande antikroppar och icke-specifik antidrogantikropp i studiepopulationen är därför inte känd.

I de två fas III-studierna testade 4 av 563 (0,7 %) patienter i 10 mg/kg-gruppen och 27 av 559 (4,8 %) patienter i 1 mg/kg-gruppen positiva för persistent förekomst av antikroppar mot belimumab.

Bland försökspersoner med upprepat positivt test i fas III-studierna upplevde 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) och 1/4 (25 %) försökspersoner i placebogruppen, 1 mg/kg- respektive 10 mg/kg-gruppen infusionsreaktioner en doseringsdag. Ingen av dessa infusionsreaktioner var allvarlig utan alla var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Ett fåtal patienter med ADA rapporterade allvarliga/svåra biverkningar. Frekvenserna för infusionsreaktioner bland försökspersoner med upprepat positivt test var jämförbara med frekvenserna för ADA-negativa patienter med 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) och 83/559 (15 %) i placebo-, 1 mg/kg- respektive 10 mg/kg-gruppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Intravenös infusion

Effekten av intravenöst administrerat Benlysta utvärderades i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av 1 684 patienter med en klinisk diagnos på SLE enligt klassificeringskriterierna från American College of Rheumatology. Patienterna hade aktiv SLE-sjukdom definierad som en SELENA SLEDAI-poäng (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) på ≥ 6 och positiva testresultat för anti-nukleär antikropp (ANA) (ANA-titer $\geq 1:80$ och/eller ett positivt anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) vid screening. Patienterna stod på en stabil SLE-behandlingsregim bestående av (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller andra immunosuppressiva medel. De två studierna hade samma design, förutom att BLISS-76 var en 76-veckorsstudie och BLISS-52 var en 52-veckorsstudie. I båda studierna utvärderades det primära effektmåttet vid 52 veckor.

Patienter som hade svår aktiv lupus nefrit och patienter som hade svår aktiv lupus i centrala nervsystemet (CNS) exkluderades.

BLISS-76 genomfördes främst i Nordamerika och Västeuropa. Bakgrundsläkemedel omfattade kortikosteroider (76 %; $>7,5$ mg/dag 46 %), immunosuppressiva medel (56 %) och antimalariamedel (63 %).

BLISS-52 genomfördes i Sydamerika, Östeuropa, Asien och Australien. Bakgrundsläkemedel omfattade kortikosteroider (96 %; $>7,5$ mg/dag 69 %), immunosuppressiva medel (42 %) och antimalariamedel (67 %).

Vid baslinjen hade 52 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet (SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10), hos 59 % av patienterna var mukokutana, 60 % muskuloskeletala, 16 % hematologiska, 11 % renala och 9 % vaskulära organområden angripna (BILAG A eller B vid baslinjen).

Primärt effektmått var ett sammansatt effektmått (SLE Responder Index), för vilket svar definierades som att samtliga följande kriterier var uppfyllda vid vecka 52 jämfört med baslinjen:

- ≥ 4 poängs reduktion av SELENA-SLEDAI-poängen och
- inget nytt BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A organdomänpoäng eller 2 nya BILAG B organdomänpoäng och
- ingen försämring ($< 0,30$ poängs ökning) av PGA-poäng (Physician's Global Assessment)

SLE Responder Index mäter förbättringar av SLE-sjukdomsaktiviteten utan försämring i något organsystem eller av patientens totala tillstånd.

Tabell 1: Svarsfrekvens vid vecka 52

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 och BLISS-52 poolade	
Svar	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE responder index	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p<0,0001)
Observerad skillnad jfrt med placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Oddsquot (95 % CI) jfrt med placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30,2,59)		1,68 (1,32,2,15)
Komponenter i SLE responder index						
Procent patienter med minskning i SELENA SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p= 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p<0,0001)
Procent patienter utan någon försämring enligt BILAG-index	65,1 %	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Procent patienter utan någon försämring enligt PGA	62,9 %	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

* Alla patienter fick standardterapi

I en poolad analys av de två studierna var procentandelen patienter som erhöll >7,5 mg/dag prednison (eller motsvarande) vid baslinjen, och vars genomsnittliga kortikosteroiddos var minskad med minst 25 % till en dos motsvarande prednison \leq 7,5 mg/dag under vecka 40 till och med 52, 17,9 % i gruppen som erhöll Benlysta och 12,3 % i gruppen som erhöll placebo (p=0,0451).

Skov i SLE definierades enligt det modifierade SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Mediantiden till det första skovet var fördröjd i den poolade gruppen som erhöll Benlysta jämfört med gruppen som erhöll placebo (110 jfrt med 84 dagar, hazard ratio=0,84, p=0,012). Svåra skov observerades hos 15,6 % i gruppen som erhöll Benlysta jämfört med 23,7 % i gruppen som erhöll placebo under de 52 observationsveckorna (observerad behandlingsskillnad = -8,1 %, hazard ratio=0,64, p=0,0011).

Benlysta visade en förbättring av trötthet jämfört med placebo mätt med FACIT-trötthetsskalan i den poolade analysen. Den genomsnittliga poängförändringen vid vecka 52 från baslinjen är signifikant större med Benlysta jämfört med placebo (4,70 jfrt med 2,46, p=0,0006).

Univariat- och multivariatanalys av det primära effektmåttet i förspecificerade undergrupper visade att den största fördelen iaktogs hos patienter med högre sjukdomsaktivitet, inklusive patienter med SELENA SLEDAI-poäng \geq 10 eller patienter som behövde steroider för att kontrollera sjukdomen eller patienter med låga komplementnivåer.

Post hoc-analys har identifierat undergrupper med högt svar, t.ex. patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen, se tabell 2 för resultatet för detta exempel på en grupp med hög sjukdomsaktivitet. Av dessa patienter hade 64,5 % SELENA SLEDAI-poäng \geq 10 vid baslinjen.

Tabell 2: Patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen

Undergrupp	Positivt anti-dsDNA OCH lågt komplement	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
BLISS-76 och BLISS-52 poolade data		
SRI-svarsfrekvens vid vecka 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (%)		19,8
SRI-svarsfrekvens (exklusive komplement- och anti-dsDNA-ändringar) vid vecka 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (%)		17,3
Svåra skov under 52 veckor		
Patienter som upplevde ett svårt skov (%)	29,6	19,0
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (%)		10,6 0,61 (0,44, 0,85) (p=0,0038)

Tid till svårt skov [hazard ratio (95 % CI)]		
Prednisonminskning med ≥ 25 % från baslinjen till $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964) 6,3
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (%)		
Förbättring av FACIT-trötthetspoäng från baslinjen vid vecka 52 (genomsnitt)	1,99	4,21 (p=0,0048) 2,21
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (genomsnittlig skillnad)		
Endast studien BLISS-76		
	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
SRI-svarsfrekvens vid vecka -76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Observerad behandlingsskillnad jfrt med placebo (%)		12,1

* Bland patienter med prednison dos >7,5 mg/dag vid baslinjen

Ålder och etniskt ursprung

Det fanns för få patienter ≥ 65 års ålder eller svarta/afroamerikanska patienter registrerade i de kontrollerade kliniska prövningarna för att meningsfulla slutsatser ska kunna dras om effekterna av ålder eller etniskt ursprung på kliniska resultat.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Benlysta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för SLE (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De intravenösa farmakokinetiska parametrar som återges nedan baseras på uppskattningar av populationsparametrar för de 563 patienter som erhöll Benlysta 10 mg/kg i de två fas III-studierna.

Absorption

Benlysta administreras genom intravenös infusion. Maximala koncentrationer av belimumab i serum iaktogs i allmänhet när infusionen avslutades eller kort därefter. Maximal serumkoncentration var 313

µg/ml (intervall: 173–573 µg/ml) baserat på simulering av koncentrations-tidsprofilen med hjälp av de typiska parametervärdena för den populationsfarmakokinetiska modellen.

Distribution

Belimumab distribuerades till vävnader med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på cirka 5 liter.

Metabolism

Belimumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror genom brett distribuerade proteolytiska enzymer. Klassiska biotransformeringsstudier har inte utförts.

Eliminering

Belimumabkoncentrationer i serum minskade på ett bi-exponentiellt sätt med en distributionshalveringstid på 1,75 dagar och en terminal halveringstid på 19,4 dagar. Systemisk clearance var 215 ml/dag (intervall: 69–622 ml/dag).

Särskilda patientpopulationer

Pediatrik population: Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska uppgifter för pediatrika patienter.

Äldre: Benlysta har studerats hos ett begränsat antal äldre patienter. I den totala intravenösa SLE-studiepopulationen påverkade ålder inte belimumabexponering i den populationsfarmakokinetiska analysen. Mot bakgrund av det lilla antalet försökspersoner som var ≥ 65 år kan en effekt av ålder inte slutgiltigt uteslutas.

Nedsatt njurfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för belimumab. Under den kliniska utvecklingen studerades Benlysta hos patienter med SLE och nedsatt njurfunktion (261 försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion, kreatininclearance ≥ 30 och < 60 ml/min; 14 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion, kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/min). Minskningen i systemisk clearance som uppskattats genom populationsfarmakokinetisk modellering för patienter i mitten av kategorierna för njurfunktionsnedsättning i förhållande till patienter med median kreatininclearance i den farmakokinetiska populationen (79,9 ml/min) var 1,4 % för lindrigt (75 ml/min), 11,7 % för måttligt (45 ml/min) och 24,0 % för svårt (22,5 ml/min) nedsatt njurfunktion. Även om proteinuri (≥ 2 g/dag) ökade clearance av belimumab och minskningar av kreatininclearance minskade clearance av belimumab var dessa effekter inom det förväntade variationsintervallet. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Inga specifika studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för Benlysta. IgG1-molekyler som t.ex. belimumab kataboliserar genom brett distribuerade proteolytiska enzymer som inte är begränsade till levervävnad, varför det är osannolikt att förändringar av leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvikt/BMI

Viktnormaliserad belimumabdoserung leder till minskad exponering för underviktiga försökspersoner (BMI $< 18,5$) och till ökad exponering för överviktiga försökspersoner (BMI ≥ 30). BMI-beroende förändringar av exponeringen ledde inte till motsvarande förändringar av effekten. Ökad exponering för överviktiga försökspersoner som erhöll 10 mg/kg belimumab ledde inte till någon total ökning av

biverkningsfrekvenserna eller allvarliga biverkningar jämfört med överviktiga försökspersoner som erhöll placebo. Högre frekvenser av illamående, kräkningar och diarré iakttogs dock hos överviktiga patienter. Ingen av dessa gastrointestinala händelser hos överviktiga patienter var allvarliga. Ingen dosjustering rekommenderas för underviktiga eller överviktiga patienter.

Övergång från intravenös till subkutan administrering

SLE-patienter som gick över från 10 mg/kg intravenöst var 4:e vecka till 200 mg subkutant en gång i veckan med ett 1-4 veckors bytesintervall hade belimumabkoncentrationer i serum före dosering vid den första subkutana dosen som låg nära deras slutliga subkutana dalkoncentrationer vid steady state (se avsnitt 4.2). Baserat på simuleringar med populationsfarmakokinetiska parametrar var de genomsnittliga belimumabkoncentrationerna för 200 mg subkutant varje vecka likartade dem för 10 mg/kg var 4:e vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska uppgifter visar inte några särskilda risker för människa baserat på studier av allmäntoxicitet och reproduktionstoxicitet.

Intravenös och subkutan administrering till apor resulterade i den förväntade minskningen av antalet perifera B-celler och B-celler i lymfvävnad utan några tillhörande toxikologiska fynd.

Reproduktionsstudier har utförts på dräktiga cynomolgusapor som erhöll belimumab 150 mg/kg med intravenös infusion (cirka 9 gånger den förväntade maximala humana kliniska exponeringen) varannan vecka i upp till 21 veckor och behandling med belimumab förknippades inte med direkta eller indirekta skadliga effekter med hänsyn till maternell toxicitet, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet. Behandlingsrelaterade fynd var begränsade till den förväntade reversibla minskningen av B-celler hos såväl moder som ungar och reversibel minskning av IgM hos apungar. B-cellsantalen återhämtade sig efter belimumabbehandlingens slut vid omkring 1 år post partum hos vuxna apor och vid 3 levnadsmånader hos apungar. IgM-nivåerna hos ungar som exponerats för belimumab *in utero* återhämtade sig vid 6 månaders ålder.

Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet hos apor bedömdes i 6-månaders toxikologistudier med upprepad dosering av belimumab med doser på upp till och med 50 mg/kg. Inga behandlingsrelaterade förändringar noterades i de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos sexuellt mogna djur. En informell bedömning av menstruationscykler hos honor visade inga belimumabrelaterade förändringar.

Eftersom belimumab är en monoklonal antikropp har inga gentoxicitetsstudier utförts. Inga karcinogenicitetsstudier eller fertilitetsstudier (manliga eller kvinnliga) har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)

Natriumcitrat (E331)

Sackaros

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Benlysta är inte kompatibelt med 5-procentig glukos.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

5 år.

Beredd lösning

Efter beredning med vatten för injektioner ska den beredda lösningen, om den inte används omedelbart, skyddas mot direkt solljus och förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C.

Beredd och spädd lösning för infusion

Lösning av Benlysta spädd i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för injektion kan förvaras i 2 °C till 8 °C eller i rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion ska inte överskrida 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får inte frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Benlysta 120 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaskor av glas typ 1 (5 ml) förseglade med en silikoniserad klorbutylgummipropp och en aluminiumkapsyl som innehåller 120 mg pulver.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Benlysta 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaskor av glas typ 1 (20 ml) förseglad med en silikoniserad klorbutylgummipropp och en aluminiumkapsyl som innehåller 400 mg pulver.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av 120 mg lösning för infusion

Beredning

Beredning och spädning måste utföras under aseptiska förhållanden.

Låt injektionsflaskan stå i 10 till 15 minuter så att den värms till rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Det rekommenderas att en nål på 21-25 gauge används för håltagning av gummiproppen vid beredning och spädning.

En engångsinjektionsflaska med 120 mg belimumab bereds med 1,5 ml vatten för injektioner så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vatten för injektioner ska riktas mot injektionsflaskans sida så att skumbildning minimeras. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under beredning, snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder var femte minut tills pulvret är upplöst. Skaka inte. Beredningen är vanligtvis klar inom 10 till 15 minuter efter att vattnet tillsatts, men det kan ta upp till 30 minuter.

Skydda den färdigberedda lösningen mot solljus.

Om en mekanisk beredningsanordning används för att bereda Benlysta ska den inte överskrida 500 rpm och injektionsflaskan får snurras högst 30 minuter.

När beredningen är klar ska lösningen vara opaliserande och färglös till svagt gul samt utan partiklar. Små luftbubblor förväntas dock och är acceptabelt.

Efter beredning kan en volym på 1,5 ml (motsvarande 120 mg belimumab) dras upp från varje injektionsflaska.

Spädning

Det färdigberedda läkemedlet späds till 250 ml med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för injektion.

5-procentiga intravenösa glukoslösningar är inkompatibla med Benlysta och får inte användas.

Drag upp och kassera den volym som motsvarar volymen av den färdigberedda Benlysta-lösning som behövs för patientens dos från en 250 ml infusionspåse eller infusionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för injektion. Tillsätt sedan den volym som behövs av den färdigberedda Benlysta-lösningen till infusionspåsen eller infusionsflaskan. Vänd påsen eller flaskan försiktigt så att lösningen blandas. Eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskorna ska kasseras.

Inspektera Benlysta-lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning iakttas.

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion ska inte överskrida 8 timmar.

Beredning av 400 mg lösning för infusion

Beredning

Beredning och spädning måste utföras under aseptiska förhållanden.

Låt injektionsflaskan stå i 10 till 15 minuter så att den värms till rumstemperatur (15 °C till 25 °C).

Det rekommenderas att en nål på 21-25 gauge används för håltagning av gummiproppen vid beredning och spädning.

En engångsinjektionsflaska med 400 mg belimumab bereds med 4,8 ml vatten för injektioner så att den ger en slutlig koncentration på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vatten för injektioner ska riktas mot injektionsflaskans sida så att skumbildning minimeras. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under beredning, snurra injektionsflaskan försiktigt i 60 sekunder var femte minut tills pulvret är upplöst. Skaka inte. Beredningen är vanligtvis klar inom 10 till 15 minuter efter att vattnet tillsatts, men det kan ta upp till 30 minuter.

Skydda den färdigberedda lösningen mot solljus.

Om en mekanisk beredningsanordning används för att bereda Benlysta ska den inte överskrida 500 rpm och injektionsflaskan får snurras högst 30 minuter.

När beredningen är klar ska lösningen vara opaliserande och färglös till svagt gul samt utan partiklar. Små luftbubblor förväntas dock och är acceptabelt.

Efter beredning kan en volym på 5 ml (motsvarande 400 mg belimumab) dras upp från varje injektionsflaska.

Spädning

Det färdigberedda läkemedlet späds till 250 ml med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för injektion.

5-procentiga intravenösa glukoslösningar är inkompatibla med Benlysta och får inte användas.

Drag upp och kassera den volym som motsvarar volymen av den färdigberedda Benlysta-lösning som behövs för patientens dos från en 250 ml infusionspåse eller infusionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller Ringer-laktat lösning för injektion. Tillsätt sedan den volym som behövs av den färdigberedda Benlysta-lösningen till infusionspåsen eller infusionsflaskan. Vänd påsen eller flaskan försiktigt så att lösningen blandas. Eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskorna ska kasseras.

Inspektera Benlysta-lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning iakttas.

Den totala tiden från beredning av Benlysta till avslutad infusion ska inte överskrida 8 timmar.

Administreringsätt

Benlysta infunderas under en hel timmes tid.

Benlysta ska inte infunderas samtidigt i samma intravenösa kateter som andra medel. Inga fysikaliska eller biokemiska blandbarhetsstudier har utförts för att utvärdera administrering av Benlysta tillsammans med andra medel.

Ingen inkompatibilitet mellan Benlysta och påsar av polyvinylklorid eller polyolefin har iakttagits.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/700/001 - 1 vial - 120 mg
EU/1/11/700/002 - 1 vial - 400 mg

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 13 juli 2011
Förnyat godkännande: 18 februari 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-08

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>