

▼ 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 ратвор
Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен ратвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен ратвор

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

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен ратвор

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

Белимуаб е човешко IgG1 λ 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 ратвор
Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Benlysta е показан за допълваща терапия на възрастни пациенти 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

Ефикасността и безопасността на Benlysta не са установени при пациенти в старческа възраст. Данните от пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени до <1,8% от проучваната популация. Поради това, не се препоръчва употребата на Benlysta в старческа възраст, освен ако не се очаква ползите да надвишават рисковете. Не се налага корекция на дозата, ако е необходимо приложение на Benlysta при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Белимуаб 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

Безопасността и ефикасността на Benlysta при деца и юноши (на възраст <18 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

Benlysta не е проучвана при посочените по-долу групи 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 хемопоеични 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 пациентите 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, включително опортюнистични инфекции. Тежки инфекции, включително случаи с летален изход, са съобщени при пациенти със СЛЕ, приемащи имunosупресивна терапия, включително белимуаб (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да са с повишено внимание, когато обмислят приложение на Benlysta при пациенти с тежки или хронични инфекции, или с анамнеза за рецидивираща 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 белимуаб, до овладяване на инфекцията. Не е известен рискът от приложение на Benlysta при пациенти с активна или латентна туберкулоза.

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 значимо способността за поддържане на протективен имунен отговор към имунизации, които са направени преди приложение на Benlysta. В подпроучване, малка група пациенти с предшествващи 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 анамnestични данни за злокачествено заболяване или при обмисляне на продължаване на лечението при пациенти, които междувременно 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. Образоването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на определени цитокини при хронично възпаление. Не е известно дали белимуаб може да е индиректен модулатор на тези цитокини. Не може да бъде изключен риск от индиректна редукция на активността на CYP от белимуаб. При започване или прекъсване на белимуаб, трябва да се обмисли терапевтично проследяване за пациентите, лекувани с CYP 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 не 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

Безопасността на белимумаб при пациенти със СЛЕ е оценена в 3 плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение и 1 плацебо-контролирано проучване с подкожно 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 системно-органични 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	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*
	Нечести	Анафилактична реакция
	Редки	Забавен тип, не остри реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Мигрена
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Реакции на мястото на инжектиране**
	Нечести	Ангиоедем, 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*, пирексия

*„Реакции на свръхчувствителност” покрива група от термини, включително анафилаксия, и може да се прояви с различни симптоми, включително хипотония, ангиоедем, 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.

** Отнася се единствено за формата за подкожно приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Представените по-долу данни са събрани от клинични изпитвания с интравенозно приложение (10 mg/kg само интравенозна доза) и от клинични изпитвания с подкожно приложение.

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 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.

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

Психични нарушения: Честотата на съобщените случаи на депресия като нежелана реакция е 3% в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо.

Гастроинтестинални нарушения: Пациенти със затлъстяване [Индекс на телесна маса (ИТМ) $>30 \text{ kg/m}^2$], 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 $\geq 18,5$ до $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Никоя от тези нежелани реакции при пациенти със затлъстяване не е сериозна.

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

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 белимуаб.

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

Белимуаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, специфично за разтворимия човешки В лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS, познат още като BAFF и TNFSF13B). Белимуаб блокира свързването на разтворимия BLyS, фактор за преживяемост на В клетките, със съответните му рецептори на повърхността на тези клетки. Белимуаб 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 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 понижали до под 400 mg/dl. В повечето случаи докладваната честота на нежелани реакции по време на проучването остава постоянна или намалява.

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, 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. Някоя 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Интравенозна инфузия

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). Пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като скор ≥ 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 [≥ 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 ≥ 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 органично 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 ≥ 4 точки на SELENA-SLEDAI скор, и
- да няма нов скор за органична локализация тип А по British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (Британска група за оценка на СЛЕ) или 2 нови скор за тип В органична 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 органична 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 подобрение 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 ≥ 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 ≥ 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)
Сборни данни от BLISS-76 и BLISS-52		
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 [коефициент 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 скор 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
Само проучване BLISS-76	Плацебо (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
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

В контролираните клинични изпитвания са включени прекалено малко пациенти на възраст ≥ 65 години и чернокожи/афроамериканци, за да се направят съдържателни заключения за ефекта на възрастта или расата върху клиничните резултати.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Benlysta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при СЛЕ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

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 белимумаб 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

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

Биотрансформация

Белимумаб 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 белимумаб 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: Няма налични фармакокинетични данни за педиатрични пациенти.

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 ≥ 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 ≥ 30 и < 60 ml/min; 14 пациенти с тежко бъбречно увреждане, креатининов клирънс ≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 белимуаб 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 белимуаб *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 белимуаб 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 белимуаб.

Тъй като белимуаб е моноклонално антитяло, 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 Ringel 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 rpm 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.

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.

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 белимумаб се разтваря с 4,8 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимумаб.

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 rpm 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 белимумаб).

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>