

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЕНЛИСТА / BENLYSTA

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Бенлиста / Benlysta.**Международное непатентованное наименование:** белимумаб / belimumab.**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.**СОСТАВ**

1 доза (1,0 мл) содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг/мл
<i>Действующее вещество</i>	
Белимумаб	200
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Натрия хлорид	6,7
Аргинина гидрохлорид	5,3
Гистидина гидрохлорида моногидрат	1,2
Гистидин	0,65
Полисорбат 80	0,1
Вода для инъекций	Достаточное количество ¹

Примечание:

1. Используется достаточное количество воды для инъекций для обеспечения объема 1,0 мл.

ОПИСАНИЕ

Раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически без посторонних частиц.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA26.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13), относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухолей (ФНО), подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдается избыточная экспрессия BLyS, что приводит к повышению уровня BLyS в плазме крови. Существует значительная корреляционная связь между степенью активности СКВ (при оценке по индексу активности системной красной волчанки в модификации Национальной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке (the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [SELENA-SLEDAI]) и уровнем BLyS в плазме крови.

Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG₁λ, которое специфически связывается с растворимым BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с BLyS и его нейтрализации белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины.

Фармакодинамический эффект

У взрослых пациентов с СКВ снижение повышенных уровней сывороточных IgG и антител к нативной (двухцепочечной) ДНК (анти-dsDNA) наблюдалось начиная с 8-й недели и 4-й недели соответственно, и продолжалось до 52-й недели лечения. На 52-й неделе медианы концентраций IgG снизились на 11 % у пациентов, получавших лечение белимумабом, по сравнению с повышением на 0,7 % у пациентов, получавших плацебо. У пациентов с исходным наличием анти-dsDNA на 52-й неделе медианы концентраций анти-dsDNA снизились на 56 % у пациентов, получавших лечение белимумабом, по сравнению с 41 % у пациентов, получавших плацебо. У пациентов с исходным наличием анти-dsDNA к 52-й неделе анти-dsDNA перестали определяться у 18 % пациентов, получавших лечение белимумабом, по сравнению с 15 % пациентов, получавших плацебо.

У пациентов с СКВ с низким исходным уровнем комплемента терапия белимумабом сопровождалась повышением уровня C3 и C4 компонентов комплемента, начиная с 12-й недели и до 52-й недели. К 52-й неделе уровни C3 и C4 компонентов комплемента

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008069-220422

СОГЛАСОВАНО

нормализовались, соответственно, у 42 % и 53 % пациентов, получавших белимумаб, по сравнению с 21 % и 20 % пациентов, получавших плацебо.

Мишенью белимумаба является BLyS — цитокин, критически важный для выживания В-лимфоцитов, их дифференцировки и пролиферации. Белимумаб значительно снижал количество циркулирующих В-лимфоцитов, наивных и активных форм, плазматических клеток и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов на 52-й неделе. Снижение количества наивных, плазматических и короткоживущих плазматических клеток, а также субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов наблюдалось, начиная с 8-й недели. Количество клеток памяти первоначально увеличивалось, затем медленно уменьшалось до исходного уровня к 52-й неделе.

Иммуногенность

В двух исследованиях белимумаба для внутривенного введения фазы III с участием взрослых пациентов с СКВ у 4 из 563 (0,7 %) пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг/кг, и у 27 из 559 (4,8 %) пациентов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг, наблюдалось образование персистирующих антител к белимумабу. Частота сообщений об этом явлении в группе пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг, может быть ниже фактической частоты вследствие снижения чувствительности метода определения в присутствии высоких концентраций препарата. Нейтрализующие антитела были обнаружены у трех пациентов, получавших белимумаб внутривенно в дозе 1 мг/кг.

В клиническом исследовании белимумаба фазы III/IV для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг с участием пациентов негроидной расы у двух из 321 (0,6 %) пациента выработались антитела к белимумабу.

В клиническом исследовании белимумаба фазы III для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у взрослых пациентов с волчаночным нефритом ни у одного из 224 пациентов не выработались антитела к белимумабу.

В исследовании белимумаба фазы II для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у детей ни у одного из 53 участников не выработались антитела к белимумабу.

В исследовании белимумаба фазы III для подкожного введения в дозе 200 мг были проанализированы образцы сыворотки крови 550 пациентов с СКВ; антитела к белимумабу не были обнаружены во время или после лечения.

Присутствие антител к белимумабу у пациентов, получавших белимумаб, встречалось относительно нечасто, поэтому вследствие ограниченного количества пациентов с наличием антител не могут быть сделаны какие-либо определенные выводы относительно влияния иммуногенности на фармакокинетику белимумаба.

Фармакокинетика

Клинические исследования у пациентов с системной красной волчанкой

Представленные ниже фармакокинетические параметры при подкожном введении препарата основаны на популяционных расчетных параметрах для 661 участника. В состав участников входило: 554 пациента с СКВ и 107 здоровых добровольцев, получавших белимумаб подкожно в дозе 200 мг один раз в неделю.

Всасывание

При подкожном введении максимальная концентрация белимумаба в сыворотке крови ($C_{\max}$) в равновесном состоянии составила 108 мкг/мл, и время достижения равновесной $C_{\max}$ после введения препарата ($T_{\max}$) составляло 2,6 дня. Биодоступность белимумаба составляла около 74 %.

Распределение

Белимумаб распределяется в тканях с общим объемом распределения около 5 л.

Метаболизм

Белимумаб является белком, предполагаемый путь метаболизма которого состоит в расщеплении на мелкие пептиды и отдельные аминокислоты с помощью широко распространенных протеолитических ферментов. Классические исследования биотрансформации препарата не проводились.

Выведение

После подкожного введения конечный период полувыведения белимумаба составлял 18,3 дня. Период полураспределения составлял 1,1 дня. При подкожном введении двухфазное снижение, наблюдаемое при внутривенном введении белимумаба, было замаскировано фазой медленного всасывания. Системный клиренс составил 204 мл/сутки. На основании популяционного фармакокинетического моделирования и имитации было спрогнозировано, что средние равновесные концентрации белимумаба при подкожном введении препарата в дозе 200 мг один раз в неделю у взрослых с волчаночным нефритом будут аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых с волчаночным нефритом, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 4 недели.

Клинические исследования у пациентов с волчаночным нефритом

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен с участием 224 взрослых пациентов с волчаночным нефритом, которые получали белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно (дни 0, 14, 28, затем каждые 28 дней до 104 недель). У пациентов с волчаночным нефритом вследствие активности заболевания почек клиренс белимумаба первоначально был выше, чем наблюдалось в клинических исследованиях у пациентов с СКВ без тяжелого поражения почек. Однако, после 24 недель лечения и в течение

оставшейся части исследования клиренс и экспозиция белимумаба были такими же, как у взрослых пациентов с СКВ, которые получали белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно.

Переход с внутривенного на подкожное введение

Системная красная волчанка

У пациентов с СКВ, переходящих с внутривенного введения препарата в дозе 10 мг/кг один раз в 4 недели на подкожное введение препарата в дозе 200 мг один раз в неделю с использованием интервала перехода от 1 к 4 неделе сывороточные концентрации белимумаба до введения препарата при первом подкожном введении приближались к концентрациям в равновесном состоянии перед очередным подкожным введением препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). На основании моделирования с учетом популяционных фармакокинетических параметров средние концентрации белимумаба в равновесном состоянии при подкожном введении в дозе 200 мг один раз в неделю были сходны с концентрациями при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг один раз в 4 недели.

Волчаночный нефрит

Через 2 недели после завершения первых двух внутривенных доз у пациентов с волчаночным нефритом, переходящих с внутривенного введения препарата в дозе 10 мг/кг на подкожное введение препарата в дозе 200 мг один раз в неделю, на основании популяционного фармакокинетического моделирования было спрогнозировано, что средние концентрации белимумаба в сыворотке крови будут аналогичны таковым, наблюдаемым у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 4 недели (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Межлекарственные взаимодействия

На основании результатов популяционных фармакокинетических анализов сопутствующее применение микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата и гидроксихлорохина не оказывало значительного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном или подкожном введении. Сопутствующее применение широкого спектра других лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота и ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) также не оказывало существенного влияния на фармакокинетику белимумаба. При проведении популяционного фармакокинетического анализа показано, что сопутствующее применение глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ приводило к статистически значимому повышению системного клиренса белимумаба при внутривенном, но не при подкожном введении препарата. Однако эффекты глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ при внутривенном введении белимумаба не имели клинического значения, так как величина отклонений находилась в пределах естественной изменчивости показателей клиренса.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Фармакокинетические параметры основаны на популяционных расчетных параметрах для 53 участников исследования фазы II с участием пациентов детского возраста. Значения экспозиции белимумаба после внутривенного введения в дозе 10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели у взрослых и у детей с СКВ были сопоставимы. Среднее геометрическое значение $C_{\max}$ в равновесном состоянии и значение площади под фармакокинетической кривой (AUC) «концентрация-время» составили 305 и 2569 сутки·мкг/мл в возрастной группе 5–11 лет, 317 и 3126 сутки·мкг/мл в возрастной группе 12–17 лет.

Пациенты пожилого возраста

Применение белимумаба изучалось у ограниченного количества пожилых пациентов. В популяционных фармакокинетических анализах белимумаба при внутривенном и подкожном введении возраст не оказывал влияния на экспозицию белимумаба. Однако, учитывая малое количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, влияние возраста не может быть окончательно исключено.

Пациенты с нарушением функции печени

Официальные исследования по изучению влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводились. Молекулы IgG1, такие как белимумаб, расщепляются широко распространенными протеолитическими ферментами, которые присутствуют не только в ткани печени; поэтому маловероятно, что изменение функции печени будет оказывать влияние на выведение белимумаба из организма.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальные исследования по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводились. Во время клинических исследований белимумаб для внутривенного и подкожного введения изучали у ограниченного количества пациентов с СКВ, имеющих почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, в том числе небольшое количество пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин). При внутривенном введении протеинурия (не менее 2 г/сут) приводила к повышению клиренса белимумаба, а уменьшение клиренса креатинина — к снижению клиренса белимумаба. Аналогичные эффекты наблюдались, но не были статистически значимыми при подкожном введении белимумаба. Эти изменения находились в пределах ожидаемого диапазона изменчивости для внутривенного и подкожного введения. Следовательно, корректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Другие характеристики пациентов

Пол, расовая или этническая принадлежность пациентов не оказывали существенного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном или подкожном введении. Изменение действия белимумаба при внутривенном введении в зависимости от размеров тела корректируется посредством расчета дозы на основании массы тела. Влияние массы тела и индекса массы тела на экспозицию белимумаба после подкожного введения не считалось клинически значимым. Не наблюдалось значимого влияния массы тела на эффективность или безопасность. Поэтому коррекция дозы не рекомендуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Бенлиста показан к применению:

- для снижения активности заболевания у пациентов в возрасте 5 лет и старше, получающих стандартную терапию, с активной системной красной волчанкой (СКВ) и наличием аутоантител;
- для лечения волчаночного нефрита у пациентов старше 18 лет, получающих стандартную терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение белимумаба противопоказано пациентам, у которых ранее наблюдалась анафилактическая реакция на белимумаб.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Одновременное применение с препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов

Применение белимумаба в комбинации с другими препаратами, действие которых направлено на подавление активности В-лимфоцитов, не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременной терапии белимумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов.

Риск развития инфекций

Как и в случае с другими иммуномодулирующими препаратами, белимумаб, в соответствии с его механизмом действия, может повышать риск развития инфекций. В контролируемых клинических исследованиях инфекционные заболевания с летальным исходом наблюдались нечасто, но чаще встречались у пациентов, получавших лечение белимумабом, по сравнению с плацебо. В целом, частота серьезных инфекционных заболеваний была одинаковой в группах, получавших терапию белимумабом и плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых во время лечения

белимумабом развилось инфекционное заболевание, и рассмотреть возможность прекращения терапии иммунодепрессантами. Врачам следует проявлять осторожность при назначении белимумаба пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

Отсутствуют данные по влиянию белимумаба на фертильность у человека. В исследованиях на животных влияние на фертильность самцов и самок не оценивалось.

Беременность

Данные по применению белимумаба у беременных женщин ограничены, официальных исследований не проводилось. Антитела группы иммуноглобулинов G (IgG), в том числе белимумаб, могут проникать через плаценту. Белимумаб следует назначать во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Если имеется необходимость предупреждения беременности женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время применения белимумаба и как минимум в течение 4 месяцев после последнего введения препарата.

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия препарата в отношении токсичности для организма матери, течения беременности или внутриутробного развития плода. Связанные с введением препарата изменения в организме детенышей обезьян ограничивались обратимым снижением числа В-лимфоцитов. Необходимо контролировать снижение числа В-лимфоцитов в крови младенцев, матери которых получали терапию белимумабом, и, в зависимости от результатов, рассмотреть возможность отложить вакцинацию младенцев живыми вирусными вакцинами. Снижение числа В-лимфоцитов у младенцев может также нарушить ответ на иммунизацию (см. раздел «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Безопасность применения белимумаба в период грудного вскармливания не установлена. Данные относительно выделения белимумаба с молоком у женщин или всасывания белимумаба в системный кровоток после кормления отсутствуют. Хотя белимумаб выделялся в грудное молоко яванских макак, опубликованные литературные данные показывают, что грудное вскармливание новорожденных и младенцев человека не приводит к клинически значимому всасыванию антител к IgG матери в их кровоток.

Рекомендуется принимать решение о терапии белимумабом в период грудного вскармливания, учитывая важность грудного вскармливания для ребенка, важность

применения препарата для матери и любое возможное неблагоприятное влияние белимумаба или основного состояния матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Следует рассмотреть возможность отмены лечения препаратом Бенлиста при отсутствии улучшения контроля над заболеванием после 6 месяцев терапии.

Автоинжекторы НЕ должны использоваться для внутривенного введения препарата.

Перед введением выдержать при комнатной температуре в течение 30 минут.

Первое подкожное введение белимумаба рекомендуется проводить под наблюдением медицинского работника. Медицинский работник должен провести надлежащее обучение технике подкожного введения препарата и рассказать о признаках и симптомах реакций гиперчувствительности (см. раздел «Особые указания»). Пациент может вводить белимумаб самостоятельно, либо эту процедуру может проводить лицо, ухаживающее за пациентом, после того, как медицинский работник сочтет это приемлемым (см. раздел «Инструкция по использованию автоинжектора»).

Белимумаб можно вводить подкожно в область живота или бедра. При введении препарата в одну и ту же область пациентам следует посоветовать еженедельно менять место введения; препарат нельзя вводить в области с чувствительной, покрасневшей, уплотненной или имеющей кровоподтеки кожей. Когда доза 400 мг вводится в одно и то же место, рекомендуется вводить таким образом, чтобы 2 отдельные инъекции по 200 мг отстояли друг от друга на расстоянии не менее 5 см.

Если доза пропущена, ее следует ввести как можно скорее. После этого пациенты могут вернуться к введению препарата в свой обычный день или начать лечение в соответствии с новой еженедельной схемой со дня введения пропущенной дозы.

Если пациент с СКВ переходит с внутривенного введения белимумаба на подкожное введение первое подкожное введение следует осуществить через 1–4 недели после последнего внутривенного введения (см. раздел «Фармакокинетика»).

Если пациент с волчаночным нефритом переходит с внутривенного введения белимумаба на подкожное введение, первое подкожное введение следует осуществить через 1–2 недели после последнего внутривенного введения. Этот переход следует осуществить в любое время после того, как пациент завершит введение первых 2 внутривенных доз (см. раздел «Фармакокинетика»).

Взрослые***Системная красная волчанка***

Рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в неделю, препарат вводят подкожно в область живота или бедра, предпочтительно в один и тот же день недели.

Волчаночный нефрит

Для пациентов, нуждающихся в индукционной терапии при волчаночном нефрите рекомендуемый режим дозирования составляет 400 мг (две инъекции по 200 мг) один раз в неделю в рамках 4 доз, в дальнейшем, по 200 мг один раз в неделю. Дозу препарата рекомендуется вводить один раз в неделю в виде подкожной(-ых) инъекции(-й) в область живота или бедра, предпочтительно в один и тот же день недели.

У пациентов, не нуждающихся в индукционной терапии при волчаночном нефрите, рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в неделю.

Особые группы пациентов***Дети***

Опыт подкожного введения белимумаба у детей младше 18 лет ограничен.

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что данные о применении препарата у пожилых пациентов ограничены, проводить коррекцию дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции почек

Официальные исследования применения белимумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.

Изучение действия белимумаба проводилось у ограниченного количества пациентов с СКВ и почечной недостаточностью. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции печени

Официальные исследования применения белимумаба у пациентов с СКВ и печеночной недостаточностью не проводились. Однако маловероятно, что пациентам с нарушением функции печени потребуются коррекция дозы (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения белимумаба у пациентов с СКВ была оценена на основании результатов трех предрегистрационных плацебо-контролируемых исследований белимумаба для внутривенного введения, в одном плацебо-контролируемом исследовании

белимуаба для подкожного введения и в одном пострегистрационном плацебо-контролируемом исследовании белимуаба для внутривенного введения; безопасность применения белимуаба у пациентов с волчаночным нефритом оценивали в одном плацебо-контролируемом исследовании для внутривенного введения.

Приведенные ниже данные отражают результаты применения белимуаба у 674 пациентов с СКВ, которым белимуаб вводили внутривенно (10 мг/кг в течение 1 часа в дни 0, 14, 28, и затем каждые 28 дней в течение 52 недель), и у 556 пациентов с СКВ, которым белимуаб вводили подкожно (в дозе 200 мг один раз в неделю в течение 52 недель). Представленные данные по безопасности включают данные, полученные при применении белимуаба в течение более 52 недель у некоторых пациентов с СКВ. Данные отражают дополнительное применение белимуаба у 224 пациентов с волчаночным нефритом, которым препарат вводили внутривенно (10 мг/кг в течение 104 недель). Кроме того, включены данные пострегистрационных наблюдений.

Большинство пациентов одновременно получали сопутствующее лечение препаратами одной или нескольких нижеперечисленных групп: глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, противомаларийные средства, нестероидные противовоспалительные препараты.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости в соответствии с классификацией MedDRA. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто:	инфекции.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто:	реакции гиперчувствительности*.
Нечасто:	анафилактические реакции, ангионевротический отек.
<i>Нарушения психики</i>	
Часто:	депрессия.
Нечасто:	суицидальные мысли, суицидальное поведение.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто:	реакции в месте инъекции**.

Нечасто:	сыпь, крапивница.
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто:	лихорадка, системные инфузионные или инъекционные реакции*.

* «Реакции гиперчувствительности» включают группу терминов, в том числе анафилаксию, и могут проявляться в виде ряда симптомов, таких как артериальная гипотензия, ангионевротический отек, крапивница или другие высыпания, зуд и одышка. «Системные инфузионные или инъекционные реакции» охватывают группу терминов и могут проявляться в виде ряда симптомов, включая брадикардию, миалгию, головную боль, сыпь, крапивницу, лихорадку, артериальную гипо- или гипертензию, головокружение и боли в суставах. В связи с перекрытием признаков и симптомов не представляется возможным провести различие между реакциями гиперчувствительности, а также системными инфузионными и инъекционными реакциями в каждом случае.

** только для подкожной лекарственной формы.

Реакции гиперчувствительности

У 0,4 % пациентов были зарегистрированы клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с внутривенным введением белимумаба и потребовавшие полной отмены препарата. Как правило, такие реакции наблюдались в день инфузии, и пациенты, имеющие в анамнезе случаи развития множественной лекарственной аллергии или выраженной гиперчувствительности, могут подвергаться повышенному риску. Наблюдались задержка наступления острой реакции гиперчувствительности на несколько часов после инфузии и повторение клинически значимых реакций после разрешения симптомов первичной реакции на фоне соответствующего лечения. Также имели место неострые реакции гиперчувствительности замедленного типа, проявлявшиеся такими симптомами, как сыпь, тошнота, утомляемость, миалгия, головная боль и отек лица. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с подкожным введением белимумаба и требующие полного прекращения лечения, были зарегистрированы у 0,2 % пациентов.

Инфекции

В предрегистрационных клинических исследованиях белимумаба для внутривенного введения у пациентов с СКВ общая частота возникновения инфекций составила 70 % в группе, получавшей белимумаб, и 67 % в группе, получавшей плацебо. Следующие инфекции возникали как минимум у 3 % пациентов, принимавших белимумаб, и как минимум на 1 % чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо: назофарингит, бронхит,

фарингит, цистит и вирусный гастроэнтерит. Серьезные инфекции возникали у 5 % пациентов, получавших белимумаб или плацебо; среди них серьезные оппортунистические инфекции составляли менее 1 % и 0 % соответственно. Некоторые инфекции являлись тяжелыми или приводили к летальному исходу.

В рандомизированном (1:1), двойном слепом, плацебо-контролируемом, 52-недельном, пострегистрационном исследовании (BEL115467) безопасности лечения СКВ, в ходе проведения которого оценивали уровень летальности и частоту развития специфических нежелательных явлений у взрослых, серьезные инфекции развились у 3,7 % пациентов, получавших белимумаб внутривенно в дозе 10 мг/кг, и у 4,1 % пациентов, получавших плацебо. Инфекции с летальным исходом развились у 0,45 % (9 из 2002) пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 0,15 % (3 из 2001) пациентов, получавших плацебо, в то время как частота общей смертности составила 0,50 % (10 из 2002) у пациентов, получавших лечение белимумабом, и 0,40 % (8 из 2001) у пациентов, получавших плацебо.

В клинических исследованиях у пациентов с СКВ при подкожном введении препарата общая частота случаев инфекций составляла 55 % в группе пациентов, получавших лечение белимумабом, и 57 % в группе пациентов, получавших плацебо. Только бактериальная инфекция мочевыводящих путей развилась не менее чем у 3 % пациентов, получавших лечение белимумабом, и по меньшей мере на 1 % чаще, чем у пациентов, получавших плацебо. Серьезные инфекции развились у 4 % пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 5 % пациентов, получавших плацебо; серьезные оппортунистические инфекции были зарегистрированы у 0,2 % и 0 % пациентов соответственно. Некоторые инфекции были тяжелыми или приводили к летальному исходу.

В исследовании волчаночного нефрита пациенты получали стандартную терапию, при этом серьезные инфекции были зарегистрированы у 13,8 % пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 17,0 % пациентов, получавших плацебо. Инфекционные заболевания с летальным исходом развились у 0,9 % (2 из 224) пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 0,9 % (2 из 224) пациентов, получавших плацебо.

Нарушения психики

В предрегистрационных клинических исследованиях белимумаба для внутривенного введения у пациентов с СКВ серьезные побочные явления со стороны психики регистрировались у 1,2 % (8 из 674) пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг, и у 0,4 % (3 из 675) пациентов, получавших плацебо. Случаи серьезной депрессии были зарегистрированы у 0,6 % (4 из 674) пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг, и у 0,3 % (2 из 675) пациентов, получавших плацебо. Зарегистрирован один случай суицида, совершенного пациентом, получавшим белимумаб в дозе 10 мг/кг (и один случай суицида,

совершенного пациентом, получавшим белимумаб в дозе 1 мг/кг); в группе плацебо сообщения о подобных случаях отсутствовали.

В крупном пострегистрационном исследовании у пациентов с СКВ серьезные побочные явления со стороны психики регистрировались у 1,0 % (20 из 2002) пациентов, получавших белимумаб, и у 0,3 % (6 из 2001) пациентов, получавших плацебо. Серьезная депрессия регистрировалась у 0,3 % (7 из 2002) пациентов, получавших белимумаб, и у менее чем 0,1 % (1 из 2001) пациентов, получавших плацебо. Общая частота серьезных случаев суицидальных мыслей или суицидального поведения, или нанесения самоповреждения без суицидального намерения составила 0,7 % (15 из 2002) в группе белимумаба и 0,2 % (5 из 2001) в группе плацебо. В соответствии с оценкой по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида (C-SSRS) у 2,4 % (48 из 1974) пациентов, получавших белимумаб, регистрировались суицидальные мысли или суицидальное поведение по сравнению с 2,0 % (39 из 1988) пациентов, получавших плацебо. Случаи суицида не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Пациенты с нарушениями психики в анамнезе не исключались из клинических исследований белимумаба для внутривенного введения у пациентов с СКВ.

В клиническом исследовании лечения СКВ с подкожным введением препарата, в рамках которого были исключены пациенты с нарушениями психики в анамнезе, серьезные нежелательные явления со стороны психики были зарегистрированы у 0,2 % (1 из 556) пациентов, получавших лечение белимумабом, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо. Никаких серьезных, связанных с депрессией, нежелательных явлений или случаев суицида ни в одной из групп зарегистрировано не было. В соответствии с оценкой по шкале C-SSRS у 1,3 % (7 из 554) пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 0,7 % (2 из 277) пациентов, получавших плацебо, регистрировались суицидальные мысли или суицидальное поведение.

Реакции в месте инъекции

В клиническом исследовании лечения СКВ с подкожным введением препарата частота возникновения реакций в месте инъекции составляла 6,1 % (34/556) и 2,5 % (7/280) у пациентов, получавших белимумаб и плацебо, соответственно. Эти реакции в месте инъекции (наиболее часто встречались боль, эритема, гематома, зуд и уплотнение) имели легкую или среднюю степень тяжести. Большинство таких реакций не вызвали необходимость прекращения применения препарата.

Дети в возрасте 5 лет и старше

Профиль побочных реакций у пациентов детского ~~возраста~~ основан на данных о безопасности, полученных в 52-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, в котором 53 пациента с СКВ получали белимумаб внутривенно в дозе 10 мг/кг в дни 0, 14 и 28 и в дальнейшем каждые 28 дней с сопутствующей терапией. Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сопоставим с профилем безопасности, наблюдавшимся в клинических исследованиях у взрослых пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются ограниченные данные о передозировке белимумаба. Нежелательные реакции, отмечаемые в связи со случаями передозировки, согласуются с ожидаемыми при применении белимумаба.

У пациентов, получавших две дозы препарата до 20 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий с интервалом 21 день, не наблюдалось увеличения частоты или тяжести нежелательных реакций по сравнению с пациентами, получавшими препарат в дозах 1, 4 или 10 мг/кг.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследований межлекарственных взаимодействий белимумаба с другими препаратами не проводилось.

В клинических исследованиях у пациентов с СКВ одновременное применение микофенолата мофетила, циклофосфида, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба (см. раздел «Фармакокинетика»).

Белимумаб несовместим с 5 % раствором декстрозы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**Системные инфузионные или инъекционные реакции и реакции гиперчувствительности**

Введение белимумаба может привести к развитию системных инфузионных или инъекционных реакций и реакций гиперчувствительности, которые могут быть тяжелыми или приводить к летальному исходу. В случае развития тяжелой реакции необходимо прервать введение белимумаба и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Пациенты, имеющие в анамнезе несколько случаев медикаментозной аллергии или

выраженной гиперчувствительности, могут подвергаться повышенному риску (см. раздел «Побочное действие»).

Системные инфузионные или инъекционные реакции и реакции гиперчувствительности чаще развивались во время введения первых двух доз, с каждой последующей дозой отмечалась тенденция к уменьшению числа реакций. Имели место эпизоды отсроченного наступления острой реакции гиперчувствительности. Пациенты, получающие белимумаб, должны быть осведомлены о потенциальной опасности, признаках и симптомах таких реакций, а также о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью. Симптомы могут включать анафилактические реакции, брадикардию, артериальную гипотензию, ангионевротический отек и одышку. Также возможны неострые реакции гиперчувствительности замедленного типа, проявляющиеся такими симптомами, как сыпь, тошнота, утомляемость, миалгия, головная боль и отек лица.

Депрессия и суицидальность

В контролируемых клинических исследованиях белимумаба для внутривенного и подкожного введения частота сообщений о нарушениях психики (депрессии, суицидальных мыслях и суицидальном поведении) была выше у пациентов, получавших белимумаб, в том числе был зарегистрирован один случай суицида, совершенного пациентом, получавшим дозу 10 мг/кг, и один случай суицида пациентом, получавшим дозу 1 мг/кг (см. раздел «Побочное действие»). Прежде чем начать терапию белимумабом, врачам следует произвести тщательную оценку риска депрессии и суицида с учетом анамнеза и текущего психического статуса пациента, а также контролировать состояние пациента во время терапии. Врачам необходимо рекомендовать пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами, если применимо) обращаться за медицинской помощью при появлении новых или ухудшении уже имеющихся психиатрических симптомов. Следует тщательно оценить риск и пользу продолжения терапии белимумабом у пациентов при появлении данных симптомов.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Были зарегистрированы сообщения о развитии ПМЛ, которая приводила к неврологическому дефициту, в том числе с летальным исходом, у пациентов с СКВ, получающих иммуносупрессивную терапию, включая белимумаб. Наличие ПМЛ следует исключать у любого пациента с вновь возникшими или прогрессирующими неврологическими признаками и симптомами. Пациент должен быть осмотрен неврологом или другим соответствующим специалистом и, в случае подтверждения диагноза ПМЛ, следует рассмотреть возможность отмены иммуносупрессивной терапии, в том числе белимумабом.

Риск злокачественных опухолей

Как и в случае с другими иммуномодулирующими препаратами, белимумаб, в соответствии с его механизмом действия, может повышать потенциальный риск развития злокачественных опухолей. В клинических исследованиях не было отмечено различия в частоте появления злокачественных опухолей между группами пациентов, получавшими лечение белимумабом, и группами, получавшими плацебо.

Иммунизация

Не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами за 30 дней до или во время лечения белимумабом, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от лиц, получающих вакцинацию живыми вакцинами, пациентам, получающим белимумаб. В силу механизма своего действия белимумаб может нарушить ответ на иммунизацию. Однако по данным клинического исследования, проводимого с целью оценки ответа на 23-валентную пневмококковую вакцину, общие иммунные ответы на различные серотипы были сходны у пациентов с СКВ, получавших и не получавших белимумаб во время вакцинации.

Немногочисленные данные позволяют предположить, что белимумаб не оказывает значительного влияния на способность поддерживать защитный иммунный ответ при иммунизации, проведенной до назначения белимумаба.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния белимумаба на способность к вождению автомобиля или управлению механическими средствами не проводилось. Фармакологические свойства белимумаба позволяют полагать, что он не оказывает негативное влияние на способность осуществлять такие виды деятельности.

При рассмотрении вопроса о способности пациента выполнять задачи, требующие повышенной концентрации внимания, сложных двигательных или когнитивных навыков, необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль безопасности белимумаба.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения, 200 мг/мл.

По 1,0 мл препарата в трехкомпонентный шприц с цилиндром из бесцветного силиконизированного стекла I гидролитического класса (Фармакопея США) с иглой из нержавеющей стали и защитным пластмассовым колпачком из термопластичного эластомера с полипропиленовой оболочкой. Шприц с препаратом встроен в автоинжектор,

состоящий из защитного колпачка с кольцом, корпуса с прозрачной зоной контроля и кнопки активации.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008069-220422

СОГЛАСОВАНО

По 1 автоинжектору помещают в пластиковый контейнер, запаянный прозрачной пленкой.

По 1 или 4 контейнера с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной картонной упаковке до момента использования.

При использовании пациентом препарат может храниться при температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте в течение единого периода времени продолжительностью не более 12 часов.

После вскрытия оригинальной картонной упаковки хранить не более 12 часов.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

Транспортировать при температуре от 2 до 8 °С, защищая от света. Не замораживать.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед»/ “Glaxo Operations UK Limited”

Хармайя Роуд, Барнард Кассэл, Ко. Дарем, DL128DT, Великобритания/ Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL128DT, UK

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Организация, принимающая претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях:

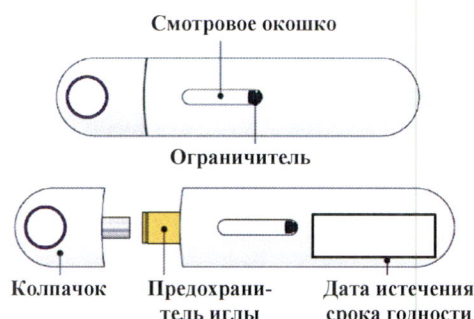
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АВТОИНЖЕКТОРА

Описание автоинжектора



Подготовка автоинжектора к применению

- Достаньте из холодильника одну запечатанную упаковку, содержащую автоинжектор.
 - Обязательно проверьте срок годности препарата перед использованием (Рис. 1).
 - Снимите пленку с упаковки и вытащите автоинжектор.
 - Оставьте автоинжектор при комнатной температуре на 30 минут (Рис. 2).
 - Не нагревайте автоинжектор каким-либо другим способом. Например, не нагревайте его в микроволновой печи, под горячей водой или прямыми солнечными лучами.
 - Не снимайте колпачок на этом этапе.
-
- Посмотрите в смотровое окошко, чтобы убедиться в том, что раствор от бесцветного до светло-желтого цвета (Рис. 3).
 - Допустимо наличие одного или нескольких пузырьков воздуха в растворе.
 - Не используйте препарат, если раствор выглядит мутным, имеет

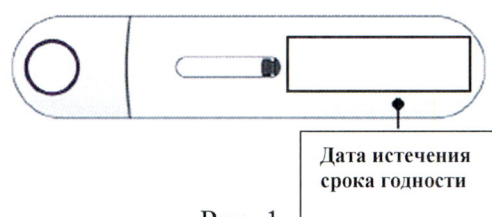


Рис. 1

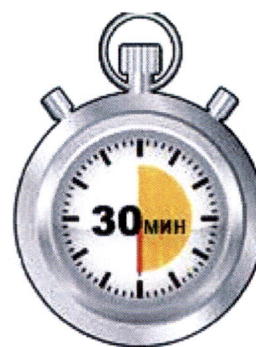


Рис. 2

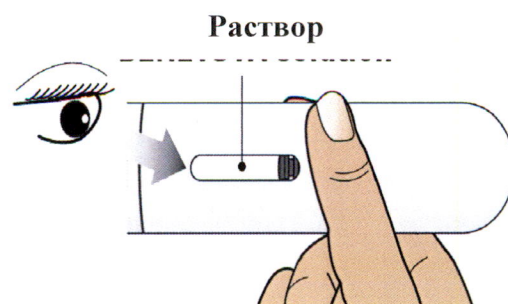


Рис. 3

измененный цвет или содержит видимые частицы.

Выбор и подготовка места введения

- Выберите область введения (живот или бедро) (Рис. 4).
- Если для полной дозы Вам необходимо выполнить 2 инъекции, оставьте по крайней мере 5 см между каждым местом введения, если используете одну и ту же область введения.
- Избегайте постоянного введения препарата в одну и ту же область, а также введения в области с чувствительной, покрасневшей, уплотненной или имеющей кровоподтеки кожей.
- Не вводите препарат на расстоянии до 5 см от пупка.
- Вымойте руки.
- Обработайте место введения, протерев его тампоном, пропитанным спиртом. Подождите, пока кожа высохнет на воздухе.
- Не касайтесь повторно этого участка до введения препарата.

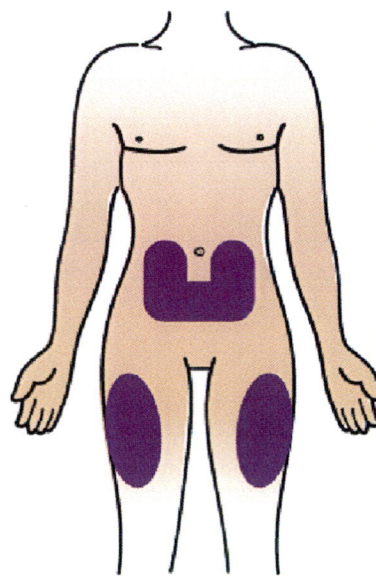


Рис. 4

Введение препарата Бенлиста

Снимите колпачок

- Не снимайте колпачок, пока не будете готовы вводить препарат.
- Снимите колпачок, потянув или открутив его. Колпачок можно открутить, вращая его либо по часовой, либо против часовой стрелки (Рис. 5).
- Не надевайте колпачок на автоинжектор после снятия колпачка.

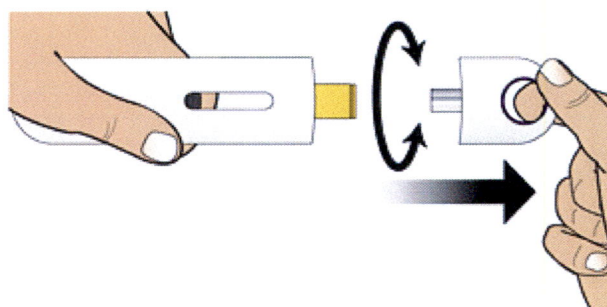


Рис. 5

Положение автоинжектора для введения

- Держите автоинжектор удобно, чтобы Вы могли видеть смотровое окошко. Важно, чтобы Вы могли подтвердить введение полной дозы (Рис. 6).
- При необходимости закрепите место введения, натягивая кожу.
- Установите автоинжектор перпендикулярно месту введения (под углом 90 градусов). Убедитесь в том, что предохранитель иглы касается кожи.

Начало введения препарата

- Сильно надавите автоинжектором на место введения до полного соприкосновения с кожей и удерживайте его на месте. Это активизирует введение иглы и начнется введение препарата (Рис. 7).
- Вы можете услышать «первый щелчок» в начале инъекции и увидеть начало движения пурпурного индикатора в смотровом окошке (Рис. 8).

Введение препарата

- Продолжайте удерживать автоинжектор, пока не увидите, что фиолетовый индикатор прекратил двигаться (как на Рис. 9). Вы можете услышать «второй щелчок» через несколько секунд после прекращения движения фиолетового индикатора (Рис. 9).
- Длительность введения препарата может составлять до 15 секунд.
- После завершения введения препарата вытащите шприц-



Рис. 6

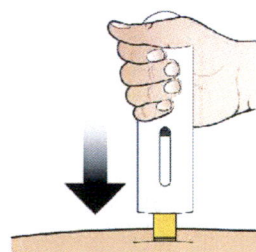


Рис. 7

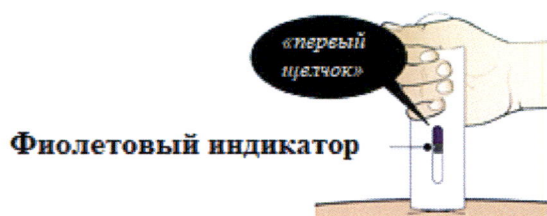


Рис. 8



Рис. 9

ручку из места введения.

Проверка места введения

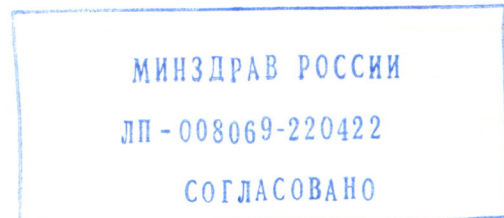
В месте введения может появиться небольшое количество крови. При необходимости прижмите место введения ватным тампоном или марлевой салфеткой.

- Не растирайте место введения.

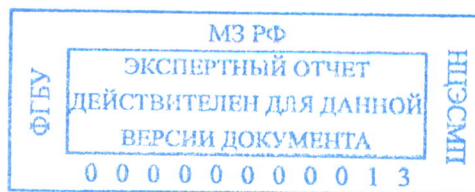
Утилизация использованной шприц-ручки

- Спросите у своего врача или фармацевта, как правильно утилизировать использованный автоинжектор или пластиковый контейнер с использованными автоинжекторами.
- Не используйте повторно и не утилизируйте использованный автоинжектор или пластиковый контейнер, содержащий использованные автоинжекторы, вместе с бытовыми отходами.

Специалист отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Швечкова Т.Е.



1332 93