

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бенлиста

Раствор для подкожного введения, 200 мг/мл

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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 системной красной волчанке (the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [SELENA-SLEDAI]) и

Старая редакция	Новая редакция
плазме крови. Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG₁λ, которое специфически связывается с растворимым B_{Ly}S человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с B_{Ly}S и его нейтрализации белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. <i>Фармакодинамический эффект</i> 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,	уровнем B_{Ly}S в плазме крови. Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG₁λ, которое специфически связывается с растворимым B_{Ly}S человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с B_{Ly}S и его нейтрализации белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. <i>Фармакодинамический эффект</i> 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,

Старая редакция	Новая редакция
начиная с 12-й недели и до 52-й недели. К 52-й неделе уровни С3 и С4 компонентов комплемента 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 промежуточных форм и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов на 52-й неделе. Снижение количества наивных и промежуточных форм В-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. <i>Иммуногенность</i> 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 фазы III/IV	начиная с 12-й недели и до 52-й недели. К 52-й неделе уровни С3 и С4 компонентов комплемента 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 промежуточных форм и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов на 52-й неделе. Снижение количества наивных и промежуточных форм В-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. <i>Иммуногенность</i> 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 фазы III/IV

Старая редакция	Новая редакция
белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг с участием пациентов негроидной расы у двух из 321 (0,6 %) пациента выработались антитела к белимуабу.	белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг с участием пациентов негроидной расы с СКВ у двух из 321 (0,6 %) пациента выработались антитела к белимуабу.
В клиническом исследовании фазы III белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом ни у одного из 224 пациентов не выработались антитела к белимуабу.	В клиническом исследовании фазы III белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом ни у одного из 224 пациентов не выработались антитела к белимуабу.
В исследовании фазы II белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у детей ни у одного из 53 участников не выработались антитела к белимуабу.	В исследовании фазы II белимуаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг у детей с СКВ ни у одного из 53 участников не выработались антитела к белимуабу.
В исследовании фазы III белимуаба для подкожного введения в дозе 200 мг были проанализированы образцы сыворотки крови у более, чем 550 пациентов с СКВ; антитела к белимуабу не были обнаружены во время или после лечения.	В исследовании фазы III белимуаба для подкожного введения в дозе 200 мг были проанализированы образцы сыворотки крови у более, чем 550 взрослых пациентов с СКВ; антитела к белимуабу не были обнаружены во время или после лечения.
Присутствие антител к белимуабу у пациентов, получавших белимуаб, встречалось относительно нечасто, поэтому вследствие ограниченного количества пациентов с наличием антител не могут быть сделаны какие-либо определенные выводы относительно влияния иммуногенности на фармакокинетику белимуаба.	Присутствие антител к белимуабу у пациентов, получавших белимуаб, встречалось относительно нечасто, поэтому вследствие ограниченного количества пациентов с наличием антител не могут быть сделаны какие-либо определенные выводы относительно влияния иммуногенности на фармакокинетику белимуаба.
Фармакокинетика	Фармакокинетика
<i>Клинические исследования у пациентов с системной красной волчанкой</i>	<i>Клинические исследования у пациентов с системной красной волчанкой</i>
Представленные ниже фармакокинетические параметры при подкожном введении препарата основаны на популяционных расчетных параметрах для 661 взрослого участника. В состав участников входило: 554 пациента с СКВ и 107 здоровых добровольцев, получавших белимуаб подкожно в дозе 200 мг один раз	Представленные ниже фармакокинетические параметры при подкожном введении препарата основаны на популяционных расчетных параметрах для 661 взрослого участника. В состав участников входило: 554 пациента с СКВ и 107 здоровых добровольцев, получавших белимуаб подкожно в дозе 200 мг один раз

Старая редакция	Новая редакция
в неделю. <i>Всасывание</i> 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 %. <i>Распределение</i> Белимумаб распределяется в тканях с общим объемом распределения около 5 л. <i>Метаболизм</i> 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. <i>Выведение</i> 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. <i>Клинические исследования у пациентов с волчаночным нефритом</i> 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	в неделю. <i>Всасывание</i> 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 %. <i>Распределение</i> Белимумаб распределяется в тканях с общим объемом распределения около 5 л. <i>Метаболизм</i> 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. <i>Выведение</i> 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. <i>Клинические исследования у пациентов с волчаночным нефритом</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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.	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.
Переход с внутривенного на подкожное введение	Переход с внутривенного на подкожное введение
<u>Системная красная волчанка (СКВ)</u>	<u>Системная красная волчанка (СКВ)</u>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Волчаночный нефрит</u>	<u>Волчаночный нефрит</u>
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»).	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»).
<u>Межлекарственные взаимодействия</u>	<u>Межлекарственные взаимодействия</u>
На основании результатов популяционных фармакокинетических анализов сопутствующее применение микофенолата мофетила, циклофосамида, 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	На основании результатов популяционных фармакокинетических анализов сопутствующее применение микофенолата мофетила, циклофосамида, 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

Старая редакция	Новая редакция
клиренса белимумаба при внутривенном, но не при подкожном введении препарата. Однако эффекты глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ при внутривенном введении белимумаба не были клинически значимыми, так как величина отклонений находилась в пределах естественной изменчивости показателей клиренса.	клиренса белимумаба при внутривенном, но не при подкожном введении препарата. Однако эффекты глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ при внутривенном введении белимумаба не были клинически значимыми, так как величина отклонений находилась в пределах естественной изменчивости показателей клиренса.
Особые группы пациентов	Особые группы пациентов
<i>Дети и подростки</i>	<i>Дети и подростки</i>
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.	Фармакокинетические параметры основаны на популяционных расчетных параметрах для 53 участников исследования фазы II с участием пациентов детского возраста, которым белимумаб вводили внутривенно. 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 мкг/мл и 2569 сутки·мкг/мл в возрастной группе 5–11 лет, 317 мкг/мл и 3126 сутки·мкг/мл в возрастной группе 12–17 лет.
<i>Пациенты пожилого возраста</i>	<i>Пациенты пожилого возраста</i>
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.	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.
<i>Пациенты с нарушением функции печени</i>	<i>Пациенты с нарушением функции печени</i>
Официальные исследования по изучению влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не	Официальные исследования по изучению

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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 небольшого количества 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.	<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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 небольшого количества 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.
<i>Другие характеристики пациентов</i> Пол, расовая или этническая принадлежность пациентов не оказывали существенного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном или подкожном введении. Влияние размера тела на экспозицию белимумаба при внутривенном введении	<i>Другие характеристики пациентов</i> Пол, расовая или этническая принадлежность пациентов не оказывали существенного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном или подкожном введении.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Влияние размера тела на экспозицию белимумаба при внутривенном введении корректируется посредством расчета дозы на основании массы тела. Влияние массы тела и индекса массы тела на экспозицию белимумаба после подкожного введения у взрослых не считалось клинически значимым. Не наблюдалось значимого влияния массы тела на эффективность или безопасность. Поэтому коррекция дозы не рекомендуется.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Взрослые 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 белимумаба для подкожного введения и в одном пострегистрационном плацебо-контролируемом исследовании белимумаба для внутривенного введения; безопасность применения белимумаба у пациентов с активным волчаночным нефритом оценивали в одном плацебо-контролируемом исследовании белимумаба для внутривенного введения. Приведенные ниже данные отражают результаты применения белимумаба у 674 пациентов с СКВ, которым белимумаб 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 белимумаб вводили подкожно (в дозе 200 мг один раз в неделю в течение 52 недель). Представленные данные по безопасности включают данные, полученные при применении белимумаба в течение более 52 недель у некоторых пациентов с СКВ.	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Взрослые Безопасность применения белимумаба у пациентов с СКВ была оценена на основании результатов трех предрегистрационных плацебо-контролируемых исследований и одного последующего регионального плацебо-контролируемого исследования белимумаба для внутривенного введения, в одном плацебо-контролируемом исследовании белимумаба для подкожного введения и в двух пострегистрационных плацебо-контролируемых исследованиях белимумаба для внутривенного введения; безопасность применения белимумаба у пациентов с активным волчаночным нефритом оценивали в одном плацебо-контролируемом исследовании белимумаба для внутривенного введения. Приведенные ниже данные отражают результаты внутривенного применения белимумаба у 674 пациентов с СКВ в трех предрегистрационных исследованиях и у 470 пациентов, получавших белимумаб в последующем региональном плацебо-контролируемом исследовании (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 белимумаб вводили подкожно (в дозе 200 мг один раз в

Старая редакция	Новая редакция
Данные отражают дополнительное применение белимумаба у 224 пациентов с активным 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: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> Очень инфекции. часто: <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.	неделю в течение 52 недель). Представленные данные по безопасности включают данные, полученные при применении белимумаба в течение более 52 недель у некоторых пациентов с СКВ. Данные отражают дополнительное применение белимумаба у 224 пациентов с активным 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: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> Очень инфекции. часто: <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Часто: реакции гиперчувствительности*. Нечасто: анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Старая редакция	Новая редакция
<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. <i>Реакции гиперчувствительности</i> У 0,4 % пациентов были зарегистрированы клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с внутривенным введением белимуаба и потребовавшие полной отмены препарата. Как правило, такие реакции наблюдались в день инфузии, и пациенты, имеющие в	<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**, 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. <i>Реакции гиперчувствительности</i> В трех предрегистрационных клинических исследованиях у пациентов с СКВ при внутривенном введении белимуаба у 0,4 %

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациентов были зарегистрированы клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с 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.
<i>Инфекции</i> 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-	В клинических исследованиях у пациентов с СКВ при подкожном введении белимумаба, клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением белимумаба и требующие полного прекращения лечения, были зарегистрированы у 0,2 % пациентов. <i>Инфекции</i> В трех 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

Старая редакция	Новая редакция
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, и общая частота возникновения инфекций составила 82 % у пациентов, получающих белимумаб по сравнению с 76 % у	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

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получающих плацебо. 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.	соответственно. Некоторые инфекции были тяжелыми или приводили к летальному исходу.
<i>Нарушения психики</i>	В исследовании волчаночного нефрита пациенты получали стандартную терапию, и общая частота возникновения инфекций составила 82 % у пациентов, получающих белимумаб по сравнению с 76 % у пациентов, получающих плацебо. 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.
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.	<i>Нарушения психики</i>
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	В трех 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)

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Реакции в месте инъекции</i> 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	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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	регистрировались суицидальные мысли или суицидальное поведение. <i>Реакции в месте инъекции</i> 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.
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	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

Старая редакция	Новая редакция
соответствующую медикаментозную терапию. Пациенты, имеющие в анамнезе несколько случаев медикаментозной аллергии или выраженной гиперчувствительности, могут подвергаться повышенному риску (см. раздел «Побочное действие»).	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.	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	Депрессия и суицидальное поведение
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»).	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»).

Старая редакция	Новая редакция
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.	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)	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.	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 в соответствии с клиническими рекомендациями. В случае подозрения на ПМЛ следует приостановить применение иммуносупрессивной терапии, в том числе белимумабом до исключения диагноза ПМЛ. В случае подтверждения диагноза ПМЛ следует отменить иммуносупрессивную терапию, в том числе белимумабом.
Риск злокачественных опухолей	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	Как и в случае с другими

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Эксперт по регуляторным вопросам
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Задерей А.В.