

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЕНЛИСТА®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бенлиста®.

Международное непатентованное наименование: белимумаб / belimumab.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ

Каждый флакон содержит:

Наименование компонентов	Количество ¹ , мг	
	400 мг	120 мг
<i>Действующее вещество</i>		
Белимумаб	400	120
<i>Вспомогательные вещества</i>		
Лимонной кислоты моногидрат	0,80	0,24
Натрия цитрата дигидрат	13,5	4,1
Сахароза	400	120
Полисорбат 80	2,0	0,6

Примечания:

1. Указанное количество является доставляемым количеством.

ОПИСАНИЕ

Цельная, частично или полностью раскрошенная лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор: опалесцирующий раствор 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 IgG1 λ , 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 продолжалось до 52-й недели лечения. У пациентов с гипергаммаглобулинемией до начала исследования, получавших белимумаб и плацебо, нормализация уровня IgG к 52-й неделе наблюдалась в 49 % и 20 % случаев соответственно. В группе белимумаба, начиная с 8-й недели, наблюдалось заметное уменьшение содержания анти-dsDNA по сравнению с исходным уровнем, а к 52-й неделе анти-dsDNA не определялись у 16 % пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 7 % пациентов, получавших плацебо.

У пациентов с СКВ с низким исходным уровнем комплемента терапия белимумабом сопровождалась повышением уровня C3 и C4 компонентов комплемента, начиная с 4-й недели и на протяжении всего последующего времени. К 52-й неделе уровни C3 и C4 компонентов комплемента нормализовались соответственно у 38 % и 44 % пациентов, получавших белимумаб, по сравнению с 17 % и 19 % 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.

В долгосрочном неконтролируемом расширенном исследовании у пациентов с СКВ количество В-лимфоцитов (в том числе наивных и активных форм, плазматических клеток и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов) и концентрацию IgG наблюдали в течение более чем 7 лет применения терапии. После более чем 7 лет лечения наблюдалось существенное и устойчивое снижение количества В-лимфоцитов в различных субпопуляциях, медиана снижения составила 87 % для наивных В-лимфоцитов, 67 % для В-лимфоцитов памяти, 99 % для активированных В-лимфоцитов и 92 % для плазматических клеток. Примерно после 7 лет медиана снижения концентрации IgG составила 28 % и наблюдалась у 1,6 % пациентов со снижением концентрации IgG ниже 400 мг/дл. На протяжении исследования описанная частота встречаемости нежелательных реакций в целом оставалась неизменной либо снижалась.

У пациентов с волчаночным нефритом после лечения белимумабом или плацебо наблюдалось повышение концентрации IgG в сыворотке крови, что было связано со снижением уровня протеинурии. В группе пациентов, получавших лечение белимумабом, повышение концентрации IgG в сыворотке крови было менее значительным по сравнению с группой, получавшей плацебо, что является ожидаемым результатом, принимая во внимание механизм действия белимумаба. На 104-й неделе медиана повышения концентрации IgG в процентном выражении по сравнению с исходным уровнем составила 17 % для белимумаба и 37 % для плацебо. Наблюдаемые снижения уровня аутоантител, повышение уровня комплемента и уменьшение общего количества циркулирующих В-клеток, а также субпопуляций В-лимфоцитов согласовывались с данными, полученными в исследованиях у пациентов с СКВ.

В клиническом исследовании фазы II с участием пациентов детского возраста с СКВ фармакодинамический ответ был сопоставим с данными, полученными для взрослых.

Иммуногенность

В двух исследованиях фазы III белимумаба для внутривенного введения с участием взрослых у 4 из 563 (0,7 %) пациентов с СКВ, 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 3 пациентов, получавших белимумаб внутривенно в дозе 1 мг/кг.

В клиническом исследовании фазы III/IV белимумаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг с участием пациентов негроидной расы у 2 из 321 (0,6 %) пациента вырабатывались 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 участников не выработались антитела к белимумабу.

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

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 СКВ

Представленные ниже фармакокинетические параметры основаны на популяционных расчетных параметрах для 563 пациентов с СКВ, получавших белимумаб внутривенно в дозе 10 мг/кг (дни 0, 14, 28, затем каждые 28 дней в течение 52 недель) в двух клинических исследованиях фазы III у взрослых.

Всасывание

При внутривенном введении максимальная концентрация белимумаба в сыворотке крови ($C_{\max}$), как правило, наблюдалась в конце инфузии или вскоре после ее завершения. По результатам моделирования кривой зависимости концентрации препарата от времени с использованием типичных значений параметра в популяционной фармакокинетической модели $C_{\max}$ в равновесном состоянии составила 313 мкг/мл.

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

При внутривенном введении снижение концентрации белимумаба в сыворотке крови имело биэкспоненциальный характер с периодом полураспределения 1,75 сут и с конечным периодом полувыведения 19,4 сут. Системный клиренс составил 215 мл/сут.

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.

Межлекарственные взаимодействия

На основании результатов популяционных фармакокинетических анализов сопутствующее применение микофенолата мофетила, циклофосфида, азатиоприна, метотрексата и гидроксихлорохина не оказывало значительного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном введении. Сопутствующее применение широкого спектра других лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота, 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. 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

Пациенты пожилого возраста

Применение белимумаба изучалось у ограниченного количества пожилых пациентов. В популяционных фармакокинетических анализах белимумаба при внутривенном 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.

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 с нарушением функции почек

Официальные исследования по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводились. Во время клинических исследований белимумаб для внутривенного введения изучали у ограниченного количества пациентов с СКВ и почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, в том числе у 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. Эти изменения находились в пределах ожидаемого диапазона изменчивости для внутривенного введения. Следовательно, корректировать дозу у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

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.

Другие характеристики пациентов

Пол, расовая или этническая принадлежность пациентов не оказывали существенного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном введении. Изменение действия белимумаба при внутривенном введении в зависимости от размеров тела корректируется посредством расчета дозы на основании массы тела.

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 активного волчаночного нефрита у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к белимумабу или другим компонентам препарата;
- при применении для снижения активности СКВ — детский возраст до 5 лет;
- при применении для лечения волчаночного нефрита — детский возраст до 18 лет;
- активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелое активное волчаночное поражение ЦНС, ВИЧ-инфекция; гипогаммаглобулинемия ($\text{IgG} < 400 \text{ мг/дл}$); дефицит IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ мг/дл}$); пересадка крупного органа, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга или почек (в анамнезе).

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 потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск для плода. Если предупреждение беременности оправдано, 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 опосредованного 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.

Рекомендуется принимать решение о лечении 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

У пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность отмены лечения препаратом Бенлиста® при отсутствии улучшения контроля над заболеванием после 6 месяцев терапии.

У пациентов с волчаночным нефритом препарат Бенлиста® следует применять в комбинации с кортикостероидами и микофенолатом или циклофосфамидом для инициации терапии, или микофенолатом, или азатиоприном для поддерживающей терапии.

Препарат Бенлиста® вводится внутривенно инфузионно, перед введением его необходимо восстановить (растворить) и развести.

Следует проводить инфузию под тщательным контролем медицинских работников и подготовить все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию.

Инфузия препарата Бенлиста® должна осуществляться в течение 1 часа.

Препарат Бенлиста® не должен вводиться внутривенно струйно или болюсно.

При возникновении у пациента инфузионных реакций скорость введения может быть уменьшена или введение препарата может быть приостановлено. Инфузию следует немедленно прервать, если у пациента развивается потенциально угрожающая жизни нежелательная реакция (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Пациенты должны находиться под наблюдением во время введения препарата Бенлиста® и после введения в течение надлежащего периода (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие»).

Премедикация

Перед инфузией препарата Бенлиста® может быть проведена премедикация с применением пероральных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов в сочетании с применением жаропонижающего средства или без него (см. раздел «Особые указания»).

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели.

Препарат следует применять неопределенно долго.

Особые группы пациентов

Дети

СКВ

Рекомендуемая доза для детей в возрасте 5 лет и старше составляет 10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели.

Безопасность и эффективность белимумаба у детей младше 5 лет не изучалась, соответственно, не рекомендуется применять белимумаб у детей младше 5 лет.

Волчаночный нефрит

Безопасность и эффективность белимумаба у пациентов младше 18 лет с волчаночным нефритом не изучалась. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что данные о применении препарата у пожилых пациентов ограничены, проводить коррекцию дозы не рекомендуется (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, согласно результатам клинических исследований, функциональное состояние печени не оказывало значимого влияния на фармакокинетику белимумаба. Учитывая данные результаты, а также тот факт, что, в целом, печень непосредственно не участвует в клиренсе антител, можно считать, что необходимость коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью практически отсутствует (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

Восстановление и разведение

Препарат Бенлиста® не содержит консервантов, поэтому восстановление и разведение препарата должно проводиться в асептических условиях.

Необходимо дать флакону нагреться до комнатной температуры в течение 10–15 мин.

Рекомендуется при восстановлении и разведении использовать иглу 21–25 калибра для прокалывания пробки флакона.

120 мг белимумаба во флаконе для однократного применения следует восстановить в 1,5 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл. 400 мг белимумаба во флаконе для однократного применения следует восстановить в 4,8 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл.

Для уменьшения образования пены струю стерильной воды необходимо направлять на стенку флакона. Содержимое флакона аккуратно перемешивают круговыми движениями в течение 60 с. Для восстановления содержимого следует оставить флакон при комнатной температуре, аккуратно перемешивая круговыми движениями в течение 60 с каждые 5 мин до полного растворения лиофилизата. Не следует встряхивать флакон.

Процесс восстановления обычно занимает от 10 до 15 мин после добавления стерильной воды, но может продлиться до 30 мин. Следует защищать восстановленный раствор от прямого солнечного света.

Если для восстановления препарата используется механическое устройство, скорость вращения не должна превышать 500 об/мин, а время вращения флакона не должно превышать 30 мин.

Восстановленный раствор должен быть опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически без посторонних частиц. Однако присутствие в растворе мелких пузырьков воздуха ожидаемо и допустимо.

Полученный раствор разводят до 250 мл 0,9 % раствором натрия хлорида (нормальный физиологический раствор) для внутривенных инфузий. Для пациентов с массой тела 40 кг и менее допускается использование инфузионных пакетов/флаконов, содержащих 100 мл нормального физиологического раствора для внутривенных инфузий, при условии, что конечная концентрация раствора белимумаба в инфузионном пакете/флаконе не превышает 4 мг/мл.

Не следует использовать 5 % раствор декстрозы для внутривенного введения ввиду несовместимости с белимумабом.

Из инфузионного пакета/флакона, содержащего 250 мл (или 100 мл) нормального физиологического раствора, извлекают и утилизируют объем, равный объему восстановленного раствора белимумаба, который требуется для введения дозы препарата, рассчитанной для данного пациента. Затем в инфузионный пакет/флакон добавляют требуемый объем восстановленного раствора белимумаба. Аккуратно переворачивают инфузионный пакет/флакон, чтобы перемешать раствор. Неиспользованные остатки раствора белимумаба во флаконах должны быть утилизированы.

Перед применением визуально проверяют раствор белимумаба на наличие посторонних частиц и изменение окраски. При наличии посторонних частиц или изменении окраски раствор утилизируют.

Если восстановленный раствор препарата не использован немедленно, его следует защищать от воздействия прямых солнечных лучей и хранить в холодильнике при

температуре от 2 до 8°C. Препарат, разведенный нормальным физиологическим раствором, может храниться как при температуре от 2 до 8°C, так и при комнатной температуре.

Общее время от момента восстановления препарата до завершения инфузии не должно превышать 8 часов.

Введение

Инфузия препарата Бенлиста® должна осуществляться в течение 1 часа.

Препарат Бенлиста® не следует вводить одновременно с другими препаратами через одну и ту же капельницу. Исследования по оценке физической или биохимической совместимости при совместном введении белимумаба с другими препаратами не проводились.

Не наблюдалось несовместимости белимумаба с пакетами/флаконами из ПВХ или полиолефина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые

Безопасность применения белимумаба у пациентов с СКВ была оценена на основании трех предрегистрационных плацебо-контролируемых исследований и одного пострегистрационного плацебо-контролируемого исследования белимумаба для внутривенного введения; безопасность применения белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом оценивали в одном плацебо-контролируемом исследовании белимумаба для внутривенного введения.

Приведенные ниже данные отражают результаты применения белимумаба путем внутривенного введения у 674 пациентов с СКВ (10 мг/кг в течение 1 часа в дни лечения 0, 14, 28, затем каждые 28 дней 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 для внутривенного введения у 224 пациентов с волчаночным нефритом (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, противомалярийные средства, нестероидные противовоспалительные препараты.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи).

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности*.

Нечасто: анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Нарушения психики

Часто: депрессия.

Нечасто: суицидальные мысли, суицидальное поведение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка, системные инфузионные 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 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 и системными инфузионными реакциями в каждом случае.

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.

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) у пациентов с СКВ, в котором оценивали смертность и специфические нежелательные явления у взрослых, серьезные инфекции регистрировались у 3,7 % пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно, и у 4,1 % пациентов, получавших плацебо. Инфекции с летальным исходом развивались у 0,45 % (9 из 2002) пациентов, получавших белимумаб, и у 0,15 % (3 из 2001) пациентов, получавших плацебо, тогда как смертность по любым причинам регистрировалась у 0,50 % (10 из 2002) пациентов, получавших белимумаб, и у 0,40 % (8/2001) пациентов, получавших плацебо.

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 % (2/224) пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 0,9 % (2/224) 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 пациентом, получавшим белимумаб в дозе 10 мг/кг (и один случай с 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.

Дети в возрасте 5 лет и старше

Профиль побочных реакций у пациентов детского возраста основан на данных о безопасности, полученных в 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 1 раз каждые 4 недели с сопутствующей терапией в течение 52 недель. Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сопоставим с профилем безопасности, наблюдавшимся в клинических исследованиях у взрослых пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке белимумаба ограничены. 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, циклофосфамида, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба (см. раздел «Фармакокинетика»).

Препарат несовместим с декстрозой (глюкозой).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Одновременное применение белиумаба с другими препаратами, направленное подавляющими активностью В-лимфоцитов, не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном лечении белиумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов.

Риск развития инфекций

Как и в случае с другими иммуномодулирующими средствами, белиумаб, в соответствии с его механизмом действия, может повышать риск развития инфекций. В контролируемых клинических исследованиях инфекции с летальным исходом возникали нечасто, но развивались чаще у пациентов, получавших белиумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В целом была отмечена сходная частота серьезных инфекций между группами пациентов, получавшими белиумаб, и группами, получавшими плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых во время лечения белиумабом развилось инфекционное заболевание, и рассмотреть возможность прекращения терапии иммунодепрессантами. Врачам следует проявлять осторожность при назначении белиумаба пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями.

Риск злокачественных опухолей

Как и в случае с другими иммуномодулирующими средствами, белиумаб, 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 белиумабом, и группами, получавшими плацебо.

Иммунизация

Не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами за 30 дней до или во время лечения белиумабом, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от лиц, получающих вакцинацию живыми вакцинами, пациентам, получающим белиумаб. В силу механизма своего действия белиумаб 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 белиумаб во время вакцинации. Немногочисленные данные позволяют предположить, что белиумаб не оказывает значительного влияния на способность поддерживать защитный иммунный ответ при иммунизации, проведенной до назначения белиумаба.

Системные инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение белимумаба может привести к развитию системных инфузионных 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 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.

По данным клинических исследований, серьезные инфузионные реакции и серьезные реакции гиперчувствительности развивались менее чем у 1 % пациентов. Поскольку имели место эпизоды отсроченного наступления острой реакции гиперчувствительности, пациенты должны находиться под наблюдением во время внутривенного введения белимумаба и после окончания введения в течение надлежащего периода. Перед инфузией белимумаба может быть проведена премедикация с применением пероральных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов в сочетании с жаропонижающим средством или без него. Нет достаточных данных для оценки того, уменьшает ли премедикация частоту или тяжесть инфузионных реакций.

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 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 психиатрических симптомов. Следует тщательно оценить риск и пользу продолжения терапии белимумабом пациентов при появлении данных симптомов.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Были зарегистрированы сообщения о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (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.

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

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 120 мг, 400 мг.

По 120 мг белимумаба или по 400 мг белимумаба во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр.Ф.), закупоренный пробкой из хлорбутилового каучука и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой защитной крышечкой. По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в оригинальной упаковке до момента использования.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**Производитель (выпускающий контроль качества)**

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.» / GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Страда Провинциале Асолана, 90, Сан Поло Ди Торриле, 43056, г. Парма, Италия / Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo Di Torrile, 43056, Parma, Italy

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ 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

Специалист

отдела регуляторных отношений

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Белуха Д.С.