

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бенлиста, 200 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG₁λ, которое специфически связывается с растворимым стимулятором В-лимфоцитов (BLyS) человека. Белимумаб продуцируется клетками млекопитающих с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: белимумаб.

1 доза (1,0 мл) раствора содержит 200 мг белимумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Бенлиста показан к применению:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Системная красная волчанка (СКВ)*

Рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в неделю, предпочтительно в один и тот же день недели.

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

Если пациент с СКВ переходит с внутривенного введения белимумаба на подкожное введение, первое подкожное введение следует осуществить через 1–4 недели после

последнего внутривенного введения (см. раздел 5.2).

Волчаночный нефрит

Для пациентов, начинающих терапию белимумабом при активном волчаночном нефрите, рекомендуемый режим дозирования составляет 400 мг (две инъекции по 200 мг) один раз в неделю в течение 4 недель, в дальнейшем по 200 мг один раз в неделю.

У пациентов, продолжающих терапию белимумабом при волчаночном нефрите, рекомендуемая доза составляет 200 мг один раз в неделю. Дозу препарата рекомендуется вводить один раз в неделю, предпочтительно в один и тот же день недели.

Если пациент с волчаночным нефритом переходит с внутривенного введения белимумаба на подкожное введение, первое подкожное введение в дозе 200 мг следует осуществить через 1–2 недели после последнего внутривенного введения. Этот переход следует осуществить в любое время после того, как пациент завершит введение первых двух внутривенных доз (см. раздел 5.2).

Пропуск дозы

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что данные о применении препарата у пожилых пациентов ограничены, проводить коррекцию дозы не требуется (см. раздел 5.2).

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 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Официальные исследования применения белимумаба у пациентов с СКВ и печеночной недостаточностью не проводились. Однако маловероятно, что пациентам с нарушением функции печени потребуется коррекция дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Опыт подкожного введения белимумаба у детей младше 18 лет ограничен.

Способ применения

Автоинжекторы НЕ должны использоваться для внутривенного введения препарата.

Первое подкожное введение препарата Бенлиста рекомендуется проводить под наблюдением медицинского работника. Медицинский работник должен провести

надлежащее обучение технике подкожного введения препарата и рассказать о признаках и симптомах реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.4). Пациент может вводить белимумаб самостоятельно, либо эту процедуру может проводить лицо, ухаживающее за пациентом после того, как медицинский работник сочтет это приемлемым (см. раздел 6.6).

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к белимумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет.
- Применение белимумаба противопоказано пациентам, у которых ранее наблюдалась анафилактическая реакция на белимумаб.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Имеющиеся данные не подтверждают безопасность и эффективность ритуксимаба при одновременном применении с белимумабом у пациентов с СКВ. Безопасность и эффективность применения белимумаба в комбинации с другими препаратами, действие которых направлено на подавление активности В-лимфоцитов, не установлены. Следует соблюдать осторожность при одновременной терапии белимумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов.

Риск развития инфекций

Как и в случае с другими иммуномодулирующими препаратами, белимумаб, в соответствии с его механизмом действия, может повышать риск развития инфекций. В контролируемых клинических исследованиях инфекционные заболевания с летальным исходом наблюдались нечасто, но чаще встречались у пациентов, получавших лечение белимумабом по сравнению с плацебо. В целом частота серьезных инфекционных заболеваний была одинаковой в группах, получавших терапию белимумабом и плацебо (см. раздел 4.8). Следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых во время лечения белимумабом развилось инфекционное заболевание, и рассмотреть возможность прекращения терапии иммунодепрессантами. Врачам следует проявлять осторожность при назначении белимумаба пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями.

Системные инфузионные или инъекционные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение белимумаба может привести к развитию системных инфузионных или инъекционных реакций и реакций гиперчувствительности, которые могут быть тяжелыми или приводить к летальному исходу. В случае развития тяжелой реакции необходимо прервать введение белимумаба и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Пациенты, имеющие в анамнезе несколько случаев медикаментозной аллергии или выраженной гиперчувствительности, могут подвергаться повышенному риску (см. раздел 4.8).

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 суицидальное поведение

В контролируемых клинических исследованиях белимумаба для внутривенного и подкожного введения частота сообщений о психических нарушениях (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 4.8). Прежде чем начать терапию белимумабом, врачам следует произвести тщательную оценку риска депрессии и суицида с учетом анамнеза и текущего психического статуса пациента, а также контролировать состояние пациента во время терапии. Врачам необходимо рекомендовать пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами, если применимо) обращаться за медицинской помощью при появлении новых или ухудшении уже имеющихся психиатрических симптомов. Следует тщательно оценить риск и пользу продолжения терапии белимумабом у пациентов при появлении данных симптомов.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

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

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

Иммунизация

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий белимумаба с другими препаратами не проводились.

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 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия препарата в отношении токсичности для организма матери, течения беременности или внутриутробного развития плода. Связанные с введением препарата изменения в организме детенышей обезьян ограничивались обратимым снижением числа В-лимфоцитов. Необходимо контролировать снижение числа В-лимфоцитов в крови младенцев, матери которых получали терапию белимумабом, и, в зависимости от результатов, рассмотреть возможность отложить вакцинацию младенцев живыми вирусными вакцинами. Снижение числа В-лимфоцитов у младенцев может также нарушить ответ на иммунизацию (см. раздел 4.4).

Лактация

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

Рекомендуется принимать решение о терапии белимумабом в период грудного вскармливания, учитывая важность грудного вскармливания для ребенка, важность применения препарата для матери и любое возможное неблагоприятное влияние белимумаба или основного состояния матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния белимумаба на способность к вождению автомобиля или управлению механическими средствами не проводилось. Фармакологические свойства белимумаба позволяют полагать, что он не оказывает негативного влияния 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 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.

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности*.

Нечасто: анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Психические нарушения

Часто: депрессия.

Нечасто: суицидальные мысли, суицидальное поведение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: реакции в месте инъекции**, сыпь, крапивница.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

В трех предрегистрационных клинических исследованиях у пациентов с СКВ при внутривенном введении белимумаба у 0,4 % 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.

В клинических исследованиях у пациентов с СКВ при подкожном введении белимумаба клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением белимумаба и потребовавшие полного прекращения лечения, были зарегистрированы у 0,2 % пациентов.

Инфекции

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

В рандомизированном (1:1) двойном слепом плацебо-контролируемом 52-недельном пострегистрационном исследовании (BEL115467) безопасности лечения СКВ, в ходе проведения которого оценивали уровень летальности и частоту развития специфических

нежелательных явлений у взрослых, серьезные инфекции развились у 3,7 % пациентов, получавших белимумаб внутривенно в дозе 10 мг/кг, и у 4,1 % пациентов, получавших плацебо. Инфекции с летальным исходом развились у 0,45 % (9 из 2002) пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 0,15 % (3 из 2001) пациентов, получавших плацебо, в то время как частота общей смертности составила 0,50 % (10 из 2002) у пациентов, получавших лечение белимумабом, и 0,40 % (8 из 2001) у пациентов, получавших плацебо.

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

В исследовании волчаночного нефрита пациенты получали стандартную терапию, 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.

Психические нарушения

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

Реакции в месте инъекции

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA26.

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 системной красной волчанке (the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [SELENA-SLEDAI]) и уровнем BLyS в плазме крови.

Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG₁λ, которое специфически связывается с растворимым BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб не связывается с В-лимфоцитами 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.

Фармакодинамические эффекты

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 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 С3 и С4 компонентов комплемента, 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.

Иммуногенность

В двух исследованиях фазы III белимумаба для внутривенного введения 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 белимумаба для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг с участием пациентов негроидной расы с СКВ у 2 из 321 (0,6 %) пациента выработались антитела к белимумабу.

В клиническом исследовании фазы III белимумаба 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 белимумабу.

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Клинические исследования у пациентов с СКВ

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 белимумаб подкожно в дозе 200 мг один раз в неделю.

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

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.

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

Системная красная волчанка (СКВ)

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 4.2). На основании моделирования с учетом популяционных фармакокинетических параметров средние концентрации белимумаба в равновесном состоянии при подкожном введении в дозе 200 мг один раз в неделю были сходны с концентрациями при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг один раз в 4 недели.

Волчаночный нефрит

Через 2 недели после завершения первых двух внутривенных доз у пациентов с волчаночным нефритом, переходящих с внутривенного введения препарата в дозе 10 мг/кг на подкожное введение препарата в дозе 200 мг один раз в неделю, на основании популяционного фармакокинетического моделирования было спрогнозировано, что средние концентрации белимумаба в сыворотке крови будут аналогичны наблюдаемым у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 4 недели (см. раздел 4.2).

Межлекарственные взаимодействия

На основании результатов популяционных фармакокинетических анализов сопутствующее применение микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата и гидроксихлорохина не оказывало значительного влияния на фармакокинетику белимумаба при внутривенном или подкожном введении. Сопутствующее применение широкого спектра других лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота и ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) также не оказывало существенного влияния на фармакокинетику белимумаба. При проведении популяционного фармакокинетического анализа показано, что сопутствующее применение глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ приводило к статистически значимому повышению системного клиренса белимумаба при внутривенном, но не при подкожном введении препарата. Однако эффекты глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ при внутривенном введении белимумаба не были клинически значимыми, 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 и подкожном введении возраст не оказывал влияния на экспозицию белимумаба. Однако, учитывая малое количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, влияние возраста не может быть окончательно исключено.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальные исследования по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводились. Во время клинических исследований фармакокинетику белимумаба 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.

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 или подкожном введении. 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.

Дети

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 «концентрация-время» (AUC) 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Аргинина гидрохлорид

Гистидина гидрохлорида моногидрат

Гистидин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в оригинальной картонной упаковке до момента использования.

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

После вскрытия оригинальной картонной упаковки хранить не более 12 часов.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

Шприц с препаратом встроен в автоинжектор, состоящий из защитного колпачка с кольцом, корпуса с прозрачной зоной контроля и кнопки активации.

По 1 автоинжектору помещают в пластиковый контейнер, запаянный прозрачной пленкой. По 1 или 4 контейнера с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Подробные указания по введению лекарственного препарата Бенлиста представлены в листке-вкладыше.

Перед введением необходимо выдержать препарат при комнатной температуре в течение 30 минут после извлечения из холодильника.

Перед введением необходимо визуально оценить внешний вид раствора: раствор должен быть от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически без посторонних частиц.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бенлиста доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.