

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «01» июля 2020г.  
№ N030001, N030000

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях (*если применимо*).

#### **Торговое наименование**

Бенлиста

#### **Международное непатентованное название**

Белимумаб

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 120 мг и 400 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты.

Иммуносупрессанты селективные. Белимумаб

Код АТХ L04AA26

#### **Показания к применению**

Препарат Бенлиста назначают в качестве дополнительной терапии пациентам в возрасте от 5 лет и старше, страдающим системной красной волчанкой (СКВ) при наличии аутоантител, с высокой степенью активности заболевания (например, с положительным результатом теста анти-дсДНК и низким содержанием комплемента), несмотря на проведение стандартной терапии.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав лекарственного препарата»

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### **Прослеживаемость**

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко указывать торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Препарат Бенлиста не изучен в следующих группах пациентов взрослого и детского возрастов, и не рекомендуется к применению при:

- тяжелом поражении центральной нервной системы волчаночной этиологии в активной фазе
- тяжелом активном волчаночном нефрите
- ВИЧ
- гепатите В или С, ранее перенесенном или развивающемся в текущий момент
- гипогаммаглобулинемии ( $IgG < 400$  мг/дл) или дефиците  $IgA$  ( $IgA < 10$  мг/дл)
- после трансплантации основных органов или пересадке гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга или почек.

Одновременный прием с препаратами подавляющими активность В-клеток или циклофосфамидом

Не изучался одновременный прием препарата Бенлиста с другими препаратами, подавляющими активность В-клеток, или с внутривенным циклофосфамидом. Следует соблюдать осторожность, при одновременном приеме препарата Бенлиста с другими препаратами, подавляющими активность В-клеток, или циклофосфамидом.

Реакции, связанные с введением препарата и гиперчувствительность

Введение препарата Бенлиста может привести к развитию реакций гиперчувствительности и инфузионных реакций, которые могут быть тяжелыми или стать причиной летального исхода. В случае развития тяжелой реакции, введение Бенлисты необходимо прервать и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Наибольший риск развития реакций гиперчувствительности существует при первых двух инфузиях; однако данный риск следует учитывать во время каждой инфузии. Пациенты с множественной аллергией на лекарственные препараты или

значительной гиперчувствительностью могут быть подвергнуты повышенному риску.

Перед инфузией препарата Бенлиста возможно проведение премедикации с применением антигистаминного препарата совместно с жаропонижающим средством или без него. Имеющиеся данные не позволяют определить влияние премедикации на снижение частоты или тяжести реакций, связанных с введением препарата.

В клинических исследованиях, приблизительно у 0.9% взрослых пациентов наблюдались серьезные инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности, такие как анафилактическая реакция, брадикардия, гипотензия, ангионевротический отек и одышка. Реакции, связанные с введением препарата чаще развивались во время проведения первых двух инфузий и имели тенденцию к снижению с каждой последующими инфузией. Сообщалось, что у пациентов развиваются симптомы острой гиперчувствительности через несколько часов после инфузии. Наблюдался рецидив клинически значимых реакций после проведения первоначального лечения симптомов. Следовательно, введение препарата Бенлиста должно проводиться при условии наличия всего необходимого для оказания немедленной помощи в случае развития вышеуказанных реакций. С учетом возможного развития отсроченных реакции, пациенты должны оставаться под наблюдением врача в течение продолжительного периода времени (в течение нескольких часов), после, по крайней мере, первых 2 инфузий. Пациенты, должны быть проинформированы о возможном развитии реакций гиперчувствительности в день проведения инфузии или через несколько дней после нее, их потенциальных признаках и симптомах, а также возможности их рецидивов. Пациенты должны знать о необходимости немедленного обращения к врачу, если они испытывают любой из указанных симптомов. Каждый раз при введении препарата Бенлиста, пациент должен быть обеспечен Инструкцией по медицинскому применению.

Также наблюдались подострые реакции гиперчувствительности замедленного типа, такие как сыпь, тошнота, усталость, миалгия, головная боль, отечность лица.

## Инфекции

Механизм действия белимумаба может повышать риск развития инфекций у взрослых и детей, страдающих волчанкой, в том числе оппортунистических инфекций, а дети младшего возраста могут подвергаться повышенному риску.

Врачи должны соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о назначении препарата Бенлиста пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями или с рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Пациенты, у которых в процессе лечения препаратом Бенлиста развивается инфекция, должны находиться под тщательным наблюдением, необходимо рассмотреть возможность прекращения лечения иммунодепрессантами, включая белимуаб, до устранения инфекции. Риск, связанный с использованием препарата Бенлиста пациентами с активным или латентным туберкулезом, неизвестен.

### Депрессия и суицидальные мысли

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Бенлиста внутривенно и подкожно, более часто отмечались психические расстройства (депрессия, суицидальные мысли и поведение, включая самоубийства). Перед назначением препарата Бенлиста врачи должны оценить риск депрессии и самоубийства, принимая во внимание историю болезни пациента, его текущий психиатрический статус, и продолжать наблюдение пациентов во время терапии. Врачи должны рекомендовать пациентам (и, при необходимости, лицам, осуществляющим уход за ними) обратиться за медицинской помощью при возникновении новых или ухудшении психиатрических симптомов. Необходимо рассмотреть возможность прекращения лечения пациентов, испытывающих подобные симптомы.

### Прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия

У пациентов с заболеванием СКВ, получающих препарата Бенлиста, были выявлены случаи развития прогрессирующей мультиочаговой лейкоэнцефалопатии. Врачи должны быть особенно внимательны к симптомам, относящимся к ПМЛ, которые пациенты могут не замечать (например, когнитивные, неврологические или психиатрические симптомы или признаки). Должно вестись наблюдение пациентов на наличие любого из указанных новых симптомов или признаков, а также их ухудшении, при появлении подобных симптомов или признаков необходимо обратиться к неврологу и рассмотреть соответствующие меры диагностики ПМЛ. При подозрении на ПМЛ, дальнейший прием препарата должен быть прекращен до исключения диагноза ПМЛ.

### Иммунизация

Не следует давать живые вакцины за 30 дней до применения препарата Бенлиста или одновременно с ним, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Отсутствуют данные о вторичной

передаче инфекции от лиц, получивших живые вакцины, пациентам, получающим препарат Бенлиста.

В силу механизма своего действия препарат Бенлиста может нарушить ответ на иммунизацию. Однако, по данным небольшого исследования по оценке ответа на 23-валентную пневмококковую вакцину, общие иммунные ответы на разные серотипы были аналогичными у пациентов, страдающих СКВ, которые принимали препарат Бенлиста, по сравнению с пациентами, которые проходили стандартное иммуносупрессивное лечение во время вакцинации. Недостаточно данных, чтобы сделать выводы относительно ответа на другие вакцины.

Немногочисленные данные позволяют предположить, что препарат Бенлиста не оказывает существенного влияния на способность поддерживать защитный иммунный ответ на иммунизацию, проведенную перед введением препарата Бенлиста. В ходе исследования установлено, что небольшая группа пациентов, ранее получившая вакцинацию против столбняка, пневмококка или гриппа, сохранила защитные титры после лечения препаратом Бенлиста.

**Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания**

Иммуномоделирующие лекарственные препараты, включая Бенлисту, могут повысить риск развития злокачественных новообразований. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о назначения терапии препаратом Бенлиста пациентам, имеющим злокачественные опухоли в анамнезе, или при рассмотрении необходимости продолжения лечения пациентов, у которых обнаружено развитие злокачественных новообразований. Не проводились исследование пациентов, у которых злокачественные опухоли существуют на протяжении 5 лет, за исключением пациентов, страдающих базальноклеточным раком или плоскоклеточным раком кожи и раком шейки матки, новообразования которых были полностью удалены или проведено адекватное лечение.

**Содержание натрия**

Содержание натрия в составе данного лекарственного препарата составляет менее 1 ммоль (23 мг) на дозу, то есть, по существу, «не содержит натрий».

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Исследования взаимодействия *in vivo* не проводились. Образование некоторых ферментов CYP450 подавляется повышенным уровнем определенных цитокинов во время хронического воспаления. Не известно, может ли белимуаб быть косвенным модулятором таких цитокинов.

Нельзя исключать риск косвенного снижения активности СУР с помощью белимумаба. После начала или прекращения приема белимумаба следует рассмотреть проведение фармакомониторинга пациентов, которых лечат субстратами СУР с узким терапевтическим индексом и индивидуальным подбором дозы (например, варфарин).

### **Несовместимость**

Препарат Бенлиста не совместим с 5% раствором глюкозы.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов».

### ***Специальные предупреждения***

**Женщины детородного возраста / Контрацепция у мужчин и женщин**

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Бенлиста и не менее 4 месяцев после последнего введения препарата.

### **Беременность**

Количество данных о применении препарата Бенлиста у беременных женщин ограничено. Официальных исследований не проводилось. Помимо предполагаемого фармакологического действия, то есть снижения количества В-клеток, в исследованиях на обезьянах не установлено прямое или косвенное негативное воздействие на репродуктивную токсичность.

Препарат Бенлиста нельзя применять во время беременности, если потенциальная польза его применения не оправдывает потенциальный риск для плода. Если предупреждение беременности оправдано, женщины с детородным потенциалом должны использовать адекватную контрацепцию при использовании белимумаба и в течение не менее четырех месяцев после последнего применения белимумаба.

### **Грудное вскармливание**

Неизвестно, проникает ли препарат Бенлиста в материнское молоко или всасывается в системный кровоток после приема внутрь. Однако белимумаб был обнаружен в молоке самок обезьян, которым вводили 150 мг/кг каждые 2 недели.

Поскольку материнские антитела (IgG) выделяются с грудным молоком, решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении

терапии препаратом Бенлиста, рекомендуется принять с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

## Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии белимумаба на фертильность у человека. В исследованиях на животных влияние на фертильность мужчин и женщин официально не оценивалось.

## Рекомендации по применению

### *Режим дозирования*

Прием препарата Бенлиста должен назначаться и проводиться под наблюдением квалифицированного врачом, имеющим опыт диагностики и ведения пациентов с СКВ. Инфузии препарата должен проводить квалифицированный медицинский работник, обученный инфузионному введению лекарственных средств.

Введение препарата Бенлиста может привести к развитию серьезных и опасных для жизни реакций повышенной чувствительности и инфузионных реакций. Сообщалось, о развитии у пациентов симптомов острой гиперчувствительности через несколько часов после инфузии. Также наблюдался рецидив клинически значимых реакций после проведения первоначального лечения симптомов. Следовательно, введение препарата Бенлиста должно проводиться при условии наличия всего необходимого для оказания немедленной помощи в случае развития вышеуказанных реакций. С учетом возможного развития отсроченных реакций, пациенты должны оставаться под наблюдением врача в течение продолжительного периода времени (в течение нескольких часов), после, по крайней мере, первых 2 инфузий.

Пациенты, принимающие препарат Бенлиста, должны быть проинформированы о потенциальном риске развития тяжелых или угрожающих жизни реакций гиперчувствительности, возможности развития отсроченных симптомов или их рецидивов. Каждый раз при назначении препарата Бенлиста, пациент должен быть обеспечен Инструкцией по медицинскому применению.

## Дозировка

Перед введением препарата Бенлиста может быть проведена премедикация с применением антигистаминного препарата совместно с жаропонижающим средством или без него (см. раздел «Меры предосторожности»).

Рекомендуемая доза препарата Бенлиста составляет 10 мг/кг по графику 0, 14 и 28 дни и в дальнейшем с интервалом в 4 недели. Должна постоянно

проводится оценка состояния пациента. При отсутствии улучшений в состоянии пациента после 6 месяцев применения препарата должен быть рассмотрен вопрос об отмене приема Бенлисты. Если доза пропущена, ее следует вводить как можно скорее. После этого пациенты могут возобновить прием препарата в обычный день приема или начать новый недельный график со дня введения пропущенной дозы.

#### Переход от внутривенного к подкожному способу введения

При переводе пациента с внутривенного введения препарата Бенлиста на подкожное, первая подкожная инъекция должна вводиться через 1 - 4 недели после последней внутривенной дозы. Белimumаб можно вводить в виде подкожной инъекции в область живота или бедра. При инъекциях в одну и ту же область пациентам следует рекомендовать каждую неделю использовать другое место инъекции; никогда не делать инъекций в области, где кожа нежная, покрытая синяками, красная или твердая.

#### Особые группы пациентов

##### Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность препарата Бенлиста при приеме пациентами пожилого возраста не изучена. Данные о пациентах в возрасте  $\geq 65$  лет ограничены  $< 1.8\%$  исследуемой популяции. Таким образом, не рекомендуется применение препарата Бенлиста у пожилых пациентов, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества перевешивают риски. В случае, если введение препарата Бенлиста пожилым пациентам признано необходимым, коррекция дозы не требуется.

##### Пациенты с нарушением функции почек

Исследование препарата Белimumаб проведено с участием ограниченного числа пациентов, страдающих СКВ с почечной недостаточностью.

На основании имеющейся информации, коррекция дозы не требуется для пациентов с легкой, умеренной или тяжелой формами почечной недостаточностью. Однако, в связи с отсутствием данных рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой формой почечной недостаточностью.

##### Пациенты с нарушением функции печени

Не проводилось отдельных исследований препарата Бенлиста по изучению его влияния на пациентов с печеночной недостаточностью. Пациентам с печеночной недостаточностью вероятно не потребуются коррекция дозы.



## Дети

Для детей в возрасте от 5 лет и старше рекомендуемая доза препарата Бенлиста составляет 10 мг/кг по графику 0, 14 и 28 дни и в дальнейшем с интервалом в 4 недели

Безопасность и эффективность препарата Бенлиста при приеме детьми в возрасте до 5 лет не изучена. Данные отсутствуют.

### **Способ применения**

Препарат Бенлиста вводят внутривенно путем инфузии, перед введением препарат необходимо восстановить и развести.

Инфузия препарата Бенлиста должна проводиться в течение 1 часа. Препарат Бенлиста не должен вводиться внутривенно болюсно.

При развитии у пациента реакций, связанных с введением препарата допускается уменьшение скорости или приостановление вливания. Инфузия должна быть немедленно прекращена, если пациент испытывает нежелательную реакцию, потенциально угрожающую жизни.

### *Приготовление 120 мг раствора для инфузий*

### **Восстановление**

Восстановление и разведение должны проводиться в асептических условиях.

Необходимо довести флакон до комнатной температуры (15°C - 25°C) в течение 10 - 15 минут.

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

Одноразовый флакон с белимумабом объемом 120 мг восстанавливают 1.5 мл воды для инъекций для получения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл.

Для уменьшения образования пены, струю воды для инъекций направляют на стенку флакона. Аккуратно перемешивают содержимое флакона круговыми движениями в течение 60 секунд. Восстановление проводят при комнатной температуре (от 15 до 25°C), аккуратно перемешивая содержимое флакона круговыми движениями в течение 60 секунд через каждые 5 минут до растворения порошка. Нельзя встряхивать флакон.

Процесс восстановления обычно занимает 10 - 15 минут после добавления воды, но может продлиться до 30 минут.

Восстановленный раствор должен быть защищен от попадания солнечного света.

Если для восстановления препарата Бенлиста используют механическое устройство, то скорость его вращения не должна превышать 500 об/мин, а время вращения флакона не более 30 минут.

После восстановления, раствор должен быть опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета, свободным от видимых частиц. Возможно и допускается присутствие мелких пузырьки воздуха.

После восстановления из каждого флакона может быть извлечен объем 1.5 мл (соответствует 120 мг белимумаба).

#### Разведение

Восстановленный лекарственный препарат разводят до 250 мл с помощью 9 мг/мл (0.9%) раствора натрия хлорида, 4.5 мг / мл (0.45%) раствора хлорида натрия или раствора Рингера лактата для инъекций. Для пациентов массой тела меньше или равной 40 кг, допускается использование инфузионных пакетов, содержащих 100 мл указанных растворителей при условии, что окончательная концентрация белимумаба в инфузионном пакете не превышает 4 мг/мл.

Нельзя использовать 5% раствор глюкозы для внутривенного введения, поскольку он несовместим с препаратом Бенлиста.

Из инфузионного пакета, объемом 250 мл (или 100 мл) или флакона, содержащих 9 мг/мл (0.9%) натрия хлорида, 4.5 мг/мл (0.45%) натрия хлорида или раствора Рингера лактата для инъекций извлекают и утилизируют объем, равный объему восстановленного раствора препарата Бенлиста, необходимого для введения дозы, рассчитанной для пациента. Затем в инфузионный пакет или флакон добавляют требуемый объем восстановленного раствора препарата Бенлиста. Аккуратно переворачивают пакет или флакон, чтобы перемешать раствор. Неиспользованные остатки раствора во флаконах должны быть утилизированы.

Перед применением препарата визуально осматривают раствор Бенлиста на наличие видимых частиц и изменение окраски. При наличии видимых частиц или изменении окраски утилизируют раствор.

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

### *Приготовление 400 мг раствора для инфузий*

#### **Восстановление**

Восстановление и разведение должны проводиться в асептических условиях.

Необходимо довести флакон до комнатной температуры (15°C - 25°C) в течение 10 - 15 минут.

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

Одноразовый флакон с белимумабом объемом 400 мг восстанавливают 4.8 мл воды для инъекций для получения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл.

Для уменьшения образования пены, струю воды для инъекций направляют на стенку флакона. Аккуратно перемешивают содержимое флакона круговыми движениями в течение 60 секунд. Восстановление проводят при комнатной температуре (15°C - 25°C), аккуратно перемешивая содержимое флакона круговыми движениями в течение 60 секунд через каждые 5 минут до растворения порошка. Нельзя встряхивать флакон.

Процесс восстановления обычно занимает 10-15 минут после добавления воды, но может продлиться до 30 минут.

Восстановленный раствор должен быть защищен от попадания солнечного света.

Если для восстановления препарата Бенлиста используют механическое устройство, то скорость его вращения не должна превышать 500 об/мин, а время вращения флакона не более 30 минут.

После восстановления, раствор должен быть опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета, свободным от видимых частиц. Возможно и допускается присутствие мелких пузырьки воздуха.

После восстановления из каждого флакона может быть извлечен объем 5 мл (соответствует 400 мг белимумаба).

### *Разведение*

Восстановленный лекарственный препарат разводят до 250 мл с помощью 9 мг/мл (0.9%) раствора натрия хлорида, 4.5 мг/мл (0.45%) раствора натрия хлорида или раствора Рингера лактата для инъекций.

Нельзя использовать 5% раствор глюкозы для внутривенного введения, поскольку он несовместим с препаратом Бенлиста.

Из инфузионного пакета, объемом 250 мл (или 100 мл) или флакона, содержащих 9 мг/мл (0.9%) натрия хлорид, 4.5 мг/мл (0.45%) натрия хлорида или раствора Рингера лактата для инъекций извлекают и утилизируют объем, равный объему восстановленного раствора препарата Бенлиста, необходимого для введения дозы, рассчитанной для пациента. Затем в инфузионный пакет или флакон добавляют требуемый объем восстановленного раствора препарата Бенлиста. Аккуратно переворачивают пакет или флакон, чтобы перемешать раствор. Неиспользованные остатки раствора во флаконах должны быть утилизированы.

Перед применением препарата визуально осматривают раствор Бенлиста на наличие видимых частиц и изменение окраски. При наличии видимых частиц или изменении окраски утилизируют раствор.

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

#### *Способ введения*

Инфузия препарата Бенлиста должна проводиться в течение 1 часа.

Препарат Бенлиста нельзя вводить одновременно с другими лекарственными средствами через одну и ту же инфузионную систему. Исследований физической или биохимической совместимости для оценке совместного введения препарата Бенлиста с другими препаратами не проводилось.

Не наблюдалось несовместимости препарата Бенлиста с инфузионными пакетами из поливинилхлорида или полиолефина.

#### *Утилизация*

Неиспользованные остатки лекарственного препарата или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

## **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Краткое описание профиля безопасности у взрослых

Безопасность белимумаба у пациентов с СКВ была оценена в 3 плацебо-контролируемых, внутривенных исследованиях, проведенных перед регистрацией препарата, 1 плацебо-контролируемом исследовании с подкожным введением и одним пострегистрационном плацебо-контролируемом исследовании с внутривенным введением.

Данные, представленные далее в таблице, отражают воздействие препарата Бенлиста (10 мг/кг введенные внутривенно в течение 1 часа по графику 0, 14, 28 дни, а затем каждые 28 дней в течение до 52 недель) назначенного 674 пациентам с СКВ, в том числе 472 пациентов, которые подвергались воздействию в течение не менее 52 недель, и 556 пациентов, которые подвергались подкожному введению 200 мг препарата Бенлиста один раз в неделю в течение до 52 недель. Представленные данные по безопасности содержат данные по некоторым пациентам, получавшим препарат более 52 недель. Также включены данные из пострегистрационных отчетов.

Большинство пациентов также одновременно с приемом Бенлисты получали один или несколько следующих препаратов, применяемых для лечения СКВ: кортикостероиды, иммуномодулирующие лекарственные препараты, антималярийные препараты, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты.

Нежелательные реакции зарегистрированы у 87% пациентов, получавших препарат Бенлиста, и у 90% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями ( $\geq 5\%$  пациентов с СКВ, получавших препарат Бенлиста плюс стандартное лечение и со частотой  $\geq 1\%$ , чем в группе с плацебо) были вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхит и диарея. Доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 7% в группе, получавших препарат Бенлиста, и 8% в группе плацебо.

### Табличный перечень нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции в зависимости от системно-органный класса MedDRA и частоты их возникновения. Частота возникновения классифицирована следующим образом:

Очень часто ( $\geq 1/10$ )

Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ )

В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, нежелательные явления представлены в порядке убывания их степени тяжести.

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция(-и)</b>
Инфекции и инвазии	Очень часто	Бактериальные инфекции, например, бронхит, инфекция мочевыводящих путей
	Часто	Вирусный гастроэнтерит, фарингит, ринофарингит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности*
	Нечасто	Анафилактическая реакция,
	Редко	Реакции гиперчувствительности замедленного типа, подострые реакции гиперчувствительности
Психические расстройства	Часто	Депрессия
	Нечасто	Суицидальное поведение или мысли
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Мигрень
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Реакции в месте введения**
	Нечасто	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Боль в конечностях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Инфузионные реакции или системные реакции вызванные инъекцией*, гипертермия

\*«Реакции гиперчувствительности» охватывают группу терминов, включая анафилаксию, и могут проявляться в виде ряда симптомов, включая гипотензию, ангионевротический отек, крапивницу или другую сыпь, зуд и одышку. «Инфузионные реакции или системные реакции вызванные инъекцией» охватывают группу терминов и могут проявляться в виде ряда симптомов, таких как брадикардия, миалгия, головная боль, сыпь, крапивница, гипертермия, артериальная гипертензия, головокружение и

артралгия. Поскольку признаки и симптомы схожи, невозможно во всех случаях провести различия между реакциями гиперчувствительности и инфузионными реакциями.

\*\*Применимо только при подкожном введении.

## Описание выборочных нежелательных реакций

Ниже представлены обобщенные данные, полученные по результатам клинических исследований внутривенного введения (только доза 10 мг/кг, вводимая внутривенно) и клинического исследования подкожного введения. Данные пострегистрационные исследования также содержат информацию о психических расстройствах пациентов.

Инфузионные реакции или системные реакции вызванные инъекцией и гиперчувствительность: Инфузионные реакции или системные реакции вызванные инъекцией и гиперчувствительность, как правило, наблюдались в день введения, но острые реакции гиперчувствительности могут также развиваться через несколько дней после приема дозы. Пациенты с множественной лекарственной аллергией в анамнезе или страдающие значительной гиперчувствительностью могут быть подвергнуты повышенному риску.

Частота инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности после внутривенного введения, возникающих в течение 3 дней после инфузии, составила 12% в группе пациентов, получавших препарат Бенлиста, и 10% в группе плацебо, отмена лечения потребовалась для 1.2% и 0.3%, соответственно.

Инфекции: Во внутривенных клинических исследованиях перед регистрацией общая частота инфекций составила 70% в группе, получавшей белимумаб, и 67% в группе, получавшей плацебо. Инфекциями, возникающими не менее чем у 3% пациентов, получавших препарат Бенлиста, и развивающиеся хотя бы на 1% чаще, чем у пациентов в группе плацебо, были вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, бактериальные инфекции мочевыводящих путей. Серьезные инфекции возникли у 5% пациентов как в группе, получавших препарат Бенлиста, так и плацебо; серьезные оппортунистические инфекции развились у 0.4% и 0% пациентов, соответственно. Инфекции, которые привели к отмене лечения, имели место у 0.7 % пациентов, получавших препарат Бенлиста, и у 1.5 % пациентов в группе плацебо. Сообщалось о развитии инфекций, вызванных условно-патогенными организмами у пациентов, которые проходили лечение препаратом Бенлиста. Некоторые инфекции были серьезными или летальными.

Исследования с внутривенным введением не исключали пациентов с психическими расстройствами в анамнезе.

В клиническом исследовании с подкожным введением, в котором были исключены пациенты с психическими расстройствами в анамнезе, серьезные психиатрические нежелательные явления зарегистрированы у 0.2% (1/556) пациентов, получавших препарат Бенлиста, и ни у одного пациента в группе плацебо. Ни в одной из групп не зарегистрированы серьезные, вызванные депрессией, нежелательные явления или самоубийства.

Лейкопения: частота развития лейкопении, о которой сообщалось как о нежелательном явлении, составила 3% в группе, получавшей препарат Бенлиста, и 2% в группе плацебо.

Желудочно-кишечные нарушения: пациенты с ожирением [индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>], получавшие внутривенно препарат Бенлиста сообщили о более высокой частоте возникновения тошноты, рвоты и диареи по сравнению с группой плацебо и с пациентами, имеющими нормальный вес (ИМТ  $\geq 18.5$  до  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Ни одно из указанных желудочно-кишечных нежелательных явлений у пациентов с ожирением не было серьезным.

## Дети

Профиль нежелательных реакций у пациентов детского возраста основан на данных по безопасности в течении 52 недель, полученных из плацебо-контролируемого исследования, в котором 53 пациента (от 6 до 17 лет) с СКВ получали препарат Бенлиста (10 мг/кг внутривенно по графику 0, 14, 28 дни), а затем каждые 28 дней, на фоне сопутствующего лечения). Не наблюдалось новых сигналов по безопасности у детей в возрасте 12 лет и старше (n = 43). Данные по безопасности у детей младше 12 лет (n = 10) немногочисленны.

## Инфекции

Группа от 5 до 11 лет: инфекции зарегистрированы у 8/10 пациентов, получавших препарат Бенлиста, и у 3/3 пациентов, получавших плацебо, серьезные инфекции зарегистрированы у 1/10 пациентов, получавших препарат Бенлиста, и у 2/3 пациентов, получавших плацебо (см. Раздел 4.4).

Группа от 12 до 17 лет: инфекции зарегистрированы у 22/43 пациентов, получавших препарат Бенлиста, и 25/37 пациентов, получавших плацебо, а серьезные инфекции зарегистрированы у 3/43 пациентов, получавших препарат Бенлиста, и 3/37 пациентов, получавших плацебо. В открытой



дополнительной фазе исследования была одна смертельная инфекция у пациента, получающего препарат Бенлиста.

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Один флакон содержит

*активное вещество* - белимумаб 120 мг или 400 мг,

*вспомогательные вещества*: кислота лимонная моногидрат, натрия цитрата дигидрат, сахароза, полисорбат 80.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Белый или почти белый лиофилизат.

Восстановленный раствор: опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых частиц.

#### **Форма выпуска и упаковка**

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

По 120 мг препарата помещают во флакон объемом 5 мл или по 400 мг препарата - во флакон объемом 20 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип I, ЕФ или ФСША).

Каждый флакон объемом 5 мл укупорен пробкой из каучука бутилового, обкатан колпачком алюминиевым и снабжен самоотрывающимся пластиковым устройством темно-серого цвета.

Каждый флакон объемом 20 мл укупорен пробкой из каучука бутилового, обкатан колпачком алюминиевым и снабжен самоотрывающимся пластиковым устройством белого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

#### **Срок хранения**

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

#### ***Условия хранения***

*Невскрытая упаковка*: хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке.

*Восстановленный раствор:* не более 8 часов. При разведении водой для инъекций хранить при температуре от 2 °С до 8 °С, при разведении физиологическим раствором - или при комнатной температуре, или при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

*Транспортировка:* при температуре от 2 °С до 8 °С.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo Di Torrile, 43056, Parma, Italy

Тел.: +39 045 92 18 111, [www.gsk.it](http://www.gsk.it)

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Глаксо Групп Лтд., Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK

тел.: +(44) 020 8047 5000, [www.uk.gsk.com](http://www.uk.gsk.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"

Казахстан, город Алматы, Медеуский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: [EAEU.PV4customers@gsk.com](mailto:EAEU.PV4customers@gsk.com) (безопасность), [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com) (жалобы на качество, запросы медицинской информации)