Бенлиста



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Белимумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде цельной, частично или полностью раскрошенной лиофилизированной массы или лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета; восстановленный раствор - опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых частиц.

	1 фл.
белимумаб	400 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат 0.8 мг, натрия цитрата дигидрат 13.5 мг, сахароза 400 мг, полисорбат 80 2 мг.

400 мг - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде цельной, частично или полностью раскрошенной лиофилизированной массы или лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета; восстановленный раствор - опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых частиц.

	1 фл.
белимумаб	120 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат 0.24 мг, натрия цитрата дигидрат 4.1 мг, сахароза 120 мг, полисорбат 80 0.6 мг.

120 мг - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13), относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухоли (ФНО), подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдается избыточная экспрессия BLyS. Существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ (на основании национальной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке (the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment) — индекса активности системной красной волчанки [SELENA-SLEDAI]) и

уровнем BLyS в плазме крови.

Белимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG_{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 белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т.ч. аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.

Фармакодинамика

Снижение повышенных сывороточных уровней IgG и антител к 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 gGк 52-й неделе наблюдалась в 49% и 20% случаев соответственно. В группе белимумаба среди пациентов с исходным наличием анти-dsDNA наблюдалось уменьшение количества пациентов с анти-dsDNA по сравнению с исходным уровнем; снижение их количества стало очевидным начиная с 8-й недели, а к 52-й неделе анти-dsDNA перестали определяться у 16% пациентов, получавших лечение белимумабом, и у 7% пациентов, получавших плацебо.

У пациентов с низким исходным уровнем комплемента терапия препаратом Бенлиста сопровождалась повышением его уровня, начиная с 4-й недели, и на протяжении всего последующего времени. К 52-й неделе уровни С3 и С4 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, нативных и активных форм, плазматических клеток и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов на 52-й неделе. Снижение количества необученных форм, плазматических и короткоживущих плазматических клеток, а также субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов наблюдалось начиная с 8-й недели. Число клеток памяти первоначально увеличивалось, затем медленно уменьшалось до исходного уровня к 52-й неделе.

Иммуногенность

В двух исследованиях фазы III 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 этого явления в группе пациентов, получавших дозу 10 мг/кг, может быть ниже вследствие уменьшения чувствительности методики определения в присутствии высоких концентраций препарата. Нейтрализующие антитела были обнаружены у 3 пациентов, получавших белимумаб в дозе 1 мг/кг. Однако образование антител к белимумабу встречалось относительно редко, поэтому вследствие малочисленности пациентов с наличием антител не могут быть сделаны какие-либо определенные выводы относительно влияния иммуногенности на фармакокинетику белимумаба.

Фармакокинетика

Всасывание

Белимумаб вводится в виде в/в инфузии. C_{max} белимумаба в сыворотке крови, 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 сыворотке крови составила 313 мкг/мл.

Распределение

Белимумаб распределялся в тканях с общим V_d,равным 5.29 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

Снижение концентрации белимумаба в сыворотке имело биэкспоненциальный характер с периодом полураспределения 1.75 дня и с конечным $T_{1/2}$, равным 19.4 дня. Системный клиренс составил 215 мл/сут.

Межлекарственные взаимодействия

Сопутствующее применение микофенолата мофетила, азатиоприна и гидроксихлорохина не оказывает значительного влияния на фармакокинетику белимумаба, о чем свидетельствуют результаты популяционного фармакокинетического анализа. Широкий диапазон других лекарственных средств (НПВС, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) также не оказывает существенного влияния на фармакокинетику белимумаба. Сопутствующее введение стероидов и ингибиторов АПФ при проведении популяционного фармакокинетического анализа приводило к статистически значимому повышению системного клиренса. Однако эти эффекты не имели клинического значения, так как величина отклонений находилась в пределах естественной

изменчивости показателей клиренса.

Фармакокинетика в особых клинических случаях Пациенты пожилого возраста

Применение белимумаба изучалось у ограниченного количества пожилых пациентов. В популяционном фармакокинетическом анализе общей популяции пациентов с СКВ, получавших препарат в/в в рамках исследований, 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

Информация о фармакокинетике препарата у пациентов детского возраста отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальных исследований по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводилось. Во время клинических испытаний белимумаб изучался у ограниченного числа пациентов с СКВ и почечной недостаточностью (клиренс креатинина /КК/ < 60 мл/мин, в т.ч. небольшое число пациентов с КК < 30 мл/мин). Хотя протеинурия (> 2 г/сут) приводила к повышению, а уменьшение КК — к снижению клиренса белимумаба, эти изменения находились в пределах ожидаемого диапазона изменчивости. Следовательно, корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Официальных исследований, посвященных изучению влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику белимумаба, не проводилось. Молекулы IgG, такие как белимумаб, расщепляются широко распространенными протеолитическими ферментами, которые присутствуют не только в печеночной ткани; поэтому изменение функции печени, скорее всего, не оказывает влияния на удаление белимумаба из организма.

Другие характеристики пациентов

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

Показания к применению:

— для снижения активности заболевания у взрослых пациентов, получающих стандартную терапию, с активной системной красной волчанкой (СКВ) и наличием аутоантител.

Относится к болезням:

- Волчанка
- Системная красная волчанка

Противопоказания:

— гиперчувствительность к белимумабу или одному из компонентов препарата;

— детский возраст до 18 лет;

— беременность;

— период лактации;

— активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний.

С *осторожностью:* тяжелое активное волчаночное поражение ЦНС, почек; ВИЧ-инфекция; гипогаммаглобулинемия (IgG< 400 мг/мл); дефицит IgA (IgA< 10 мг/мл); пересадка крупного органа, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга или почек (в анамнезе).

Одновременное применение белимумаба с другими препаратами, направленно подавляющими активность В-лимфоцитов, или с в/в циклофосфамидом не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном лечении белимумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов, или циклофосфамидом.

Как и в случаях с другими иммуномодулирующими средствами, механизм действия белимумаба может увеличивать потенциальный риск развития инфекций. Следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых во время лечения белимумабом развилось инфекционное заболевание. Врачам следует проявлять осторожность при назначении

белимумаба пациентам с хроническими инфекциями. Пациентам, получающим лечение по поводу хронической инфекции, не следует начинать терапию белимумабом.

Как и в случаях с другими иммуномодулирующими средствами, механизм действия белимумаба может увеличивать потенциальный риск развития злокачественных опухолей. В клинических исследованиях не было отмечено различия в степени злокачественных опухолей в группах, получавших лечение белимумабом, и группах, получавших плацебо.

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, получивших вакцинацию, пациентам, получающим белимумаб. В силу механизма своего действия белимумаб может нарушить ответ на иммунизацию. Эффективность вакцинации у пациентов, получающих белимумаб, неизвестна. Немногочисленные данные позволяют предположить, что белимумаб оказывает незначительное влияние на способность поддерживать защитный иммунный ответ при иммунизации, проведенной до назначения белимумаба.

Способ применения и дозы:

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

Инфузия белимумаба должна осуществляться в течение 1 часа. Препарат Бенлиста не должен вводиться в/в струйно.

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 угрожающая жизни нежелательная реакция.

Перед инфузией белимумаба может быть проведена премедикация с применением блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов совместно с применением жаропонижающего средства или без него.

Препарат Бенлиста вводится в/в капельно, перед введением его необходимо восстановить (растворить) и развести.

Препарат Бенлиста не содержит консервантов, поэтому растворение и последующее разведение препарата должно проводиться в асептических условиях. Дайте флакону нагреться до комнатной температуры в течение 10-15 мин. 120 мг белимумаба во флаконе для однократного применения необходимо растворить в 1.5 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл. 400 мг белимумаба во флаконе для однократного применения необходимо растворить в 4.8 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимумаба 80 мг/мл.

Струю воды для инъекций необходимо направлять на стенку флакона для максимального уменьшения образования пены. Содержимое флакона в условиях комнатной температуры следует аккуратно перемешать круговыми движениями в течение 60 сек. После этого флакон необходимо оставить стоять на столе в течение 5 мин, а потом снова следует перемешать содержимое флакона в течение 60 сек и оставить его стоять в течение 5 мин. Описанные процедуры перемешивания и отстаивания содержимого флакона повторяют до тех пор, пока лиофилизат не растворится полностью. Не встряхивайте флакон.

Процесс растворения обычно занимает от 10 до 15 мин после добавления стерильной воды, но он может продлиться до 30 мин. Защищайте полученный раствор от солнечного света.

Если для растворения белимумаба 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, свободным от видимых частиц. Однако допускается присутствие в растворе мелких пузырьков воздуха.

Полученный раствор разводится до 250 мл 0.9 % физиологическим раствором натрия хлорида для в/в инфузий.

5% раствор декстрозы для в/в введения с белимумабом несовместим и поэтому не должен использоваться.

Из инфузионной емкости, содержащей 250 мл физиологического раствора натрия хлорида, извлеките объем, равный объему раствора белимумаба, требующегося для введения дозы препарата, рассчитанной для данного пациента. Затем добавьте необходимый объем полученного раствора белимумаба в эту емкость для инфузий. Аккуратно переверните емкость, чтобы перемешать раствор. Остатки неиспользованного раствора белимумаба во флаконах должны быть утилизированы.

Перед использованием визуально проверьте наличие в растворе нерастворенных частиц и изменение окраски. Утилизируйте раствор, если в нем присутствуют нерастворенные частицы или наблюдается изменение окраски раствора.

Если раствор препарата не использован сразу же, он должен быть защищен от прямых солнечных лучей и храниться в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Разведенный в физиологическом растворе натрия хлорида препарат может храниться не более 8 ч при температуре от 2°C до 8°C или при комнатной температуре.

Особые группы пациентов

Применение белимумаба у **пациентов моложе 18 лет** не изучалось. Данные о безопасности и эффективности белимумаба у пациентов этой возрастной группы отсутствуют.

Несмотря на то, что данные о применении препарата у **пожилых пациентов** ограничены, проводить коррекцию дозы не рекомендуется.

Официальных исследований использования белимумаба для лечения **пациентов с системной красной волчанкой с почечной недостаточностью** не проводилось. Изучение действия белимумаба проводилось у ограниченного числа пациентов с СКВ и явлениями почечной недостаточности. Коррекции дозы при лечении пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Официальных исследований применения белимумаба для лечения **пациентов с системной красной волчанкой с печеночной недостаточностью** не проводилось. 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 в коррекции дозы у лиц с печеночной недостаточностью практически отсутствует.

Побочное действие:

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Со стороны иммунной системы: часто - реакция гиперчувствительности; нечасто - анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь.

Общие реакции и реакции в месте введения: часто - лихорадка, инфузионные реакции, крапивница.

Также у пациентов отмечались следующие нежелательные явления: тошнота, диарея, гипертермия, инфекции, бронхит, цистит, назофарингит, фарингит, депрессия, бессонница, мигрень, лейкопения, боль в конечностях. Причинно-следственная связь данных нежелательных явлений с применением препарата не установлена.

У 0.4% пациентов были зарегистрированы клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением белимумаба и потребовавшие полной отмены препарата. Как правило, такие реакции наблюдались во время первой инфузий.

Передозировка:

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные об использовании белимумаба у беременных женщин ограничены; официальных исследований не проводилось. Антитела к иммуноглобулину G(IgG), в том числе белимумаб, могут проходить через плацентарный барьер. Белимумаб не следует назначать во время беременности.

Женщинам детородного возраста следует соблюдать меры для предохранения от беременности во время лечения белимумабом. Во время применения белимумаба и как минимум в течение 4 месяцев после последнего введения препарата следует использовать эффективные методы контрацепции.

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.

Данные относительно выделения белимумаба с молоком у женщин или всасывания белимумаба в системный кровоток из кишечника ребенка после кормления отсутствуют. Тем не менее, было определено наличие белимумаба

в грудном молоке яванских макак. Безопасность использования белимумаба во время лактации не установлена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследований межлекарственных взаимодействий белимумаба с другими препаратами не проводилось.

В клинических испытаниях у пациентов с СКВ одновременное назначение микофенолата мофетила, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, НПВС, ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба.

Препарат несовместим с декстрозой.

Особые указания и меры предосторожности:

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение белимумаба может привести к развитию реакций, связанных с введением препарата, и реакций гиперчувствительности. В случае развития тяжелой реакции введение белимумаба необходимо прервать и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Перед инфузией белимумаба может быть проведена премедикация с применением блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов совместно с применением жаропонижающего средства или без него.

По данным клинических исследований, серьезные реакции, связанные с введением препарата, и реакции гиперчувствительности развивались менее чем у 1% пациентов и включали в себя анафилактические реакции, брадикардию, гипотензию, ангионевротический отек и одышку. Инфузионные реакции чаще развивались во время проведения первых двух инфузий, с каждой последующей инфузией отмечалась тенденция к уменьшению числа реакций.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований влияния белимумаба на способность вождения автомобиля или управления механическими средствами не проводилось. Фармакологические характеристики белимумаба дают основания считать, что он не оказывает отрицательного влияния на способность осуществлять такие виды деятельности.

При нарушениях функции почек

Официальных исследований использования белимумаба для лечения **пациентов с системной красной волчанкой с почечной недостаточностью** не проводилось. Изучение действия белимумаба проводилось у ограниченного числа пациентов с СКВ и явлениями почечной недостаточности. Коррекции дозы при лечении пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

При нарушениях функции печени

Официальных исследований применения белимумаба для лечения**пациентов с системной красной волчанкой с печеночной недостаточностью** не проводилось. 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 в коррекции дозы у лиц с печеночной недостаточностью практически отсутствует.

Применение в пожилом возрасте

Несмотря на то, что данные о применении препарата у **пожилых пациентов** ограничены, проводить коррекцию дозы не рекомендуется.

Применение в детском возрасте

Применение белимумаба у **пациентов моложе 18 лет** не изучалось. Данные о безопасности и эффективности белимумаба у пациентов этой возрастной группы отсутствуют.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2 до 8°С; не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке до момента использования. Транспортировать при температуре от 2 до 8°С, защищая от света; не замораживать. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Benlista