

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бонспри, 20 мг, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активная фармацевтическая субстанция: офатумумаб*.

1 предварительно заполненный шприц содержит 20 мг офатумумаба в 0,4 мл раствора для подкожного введения.

* рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к CD20, которое экспрессируется на В-лимфоцитах человека.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до слегка коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бонспри показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов обследования.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться под контролем врача, имеющего опыт в лечении неврологических заболеваний.

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Бонспри составляет 20 мг путем подкожной инъекции по

нижеуказанной схеме.

- Начальная доза составляет 20 мг 1 раз в неделю на неделе 0, неделе 1, неделе 2.
- На неделе 3 препарат не вводят.
- Начиная с недели 4 и далее – 20 мг 1 раз в месяц.

Пропуск дозы

В случае пропуска очередной инъекции ее следует ввести как можно скорее, не дожидаясь следующей запланированной дозы. Последующие дозы следует вводить с рекомендуемыми интервалами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследования офатумумаба у пожилых пациентов с рассеянным склерозом (РС) не проводились. Исходя из имеющихся ограниченных данных, коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции почек

Специализированные исследования офатумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Предполагается, что коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования офатумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Предполагается, что коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность офатумумаба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Первое введение препарата следует проводить под контролем медицинского персонала (см. раздел 4.4). Препарат Бонспри предназначен для самостоятельного подкожного введения пациентом. Стандартными местами для подкожных инъекций являются живот, бедро и наружно-боковая поверхность плеча.

Подробные инструкции по введению представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к офатумумабу или любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелые иммунокомпрометированные состояния (см. раздел 4.4).

Тяжелые инфекционные заболевания в активной фазе вплоть до разрешения (см. раздел 4.4).

Диагностированные активные злокачественные новообразования.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инъекционные реакции

Следует проинформировать пациента, что системные инъекционные реакции (СИР), могут развиваться как правило в течение 24 часов, чаще всего после первого введения (см. раздел 4.8). Симптомы, наиболее часто наблюдавшиеся в клинических исследованиях при РРС (рецидивирующий рассеянный склероз), включали лихорадку, головную боль, миалгию, озноб и утомляемость и были преимущественно (99,8%) легкой или умеренной степеней тяжести. В клинических исследованиях при РРС не было зарегистрировано опасных для жизни случаев СИР (см. раздел 4.8).

Дополнительные случаи СИР, зарегистрированные в пострегистрационный период, включают сыпь, крапивницу, одышку и ангионевротический отек (например, отек языка, глотки или гортани), а также редкие случаи, которые регистрировались как анафилаксия. Несмотря на то, что некоторые серьезные случаи привели к прекращению терапии офатумумабом, были также серьезные случаи, когда пациенты могли продолжить терапию офатумумабом без дальнейших инцидентов.

Некоторые симптомы СИР могут быть клинически неотличимы от острых реакций гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных иммуноглобулинами E). Реакция гиперчувствительности может проявиться во время любой инъекции, но обычно не проявляется при первой инъекции. При последующих инъекциях более серьезные симптомы, чем наблюдавшиеся ранее, или новые серьезные симптомы должны указывать на потенциальную реакцию гиперчувствительности. Пациентам с известной гиперчувствительностью к офатумумабу, опосредованной иммуноглобулинами E, противопоказана терапия офатумумабом (см. раздел 4.3).

В клинических исследованиях при РРС отмечено лишь ограниченное преимущество премедикации глюкокортикостероидами. При развитии инъекционных реакций проводят симптоматическое лечение. Исходя из вышесказанного, премедикация не требуется.

В клинических исследованиях наблюдались следующие (локальные) симптомы реакции в месте введения: эритема, припухлость, зуд и боль (см. раздел 4.8).

Первую инъекцию препарата Бонспри следует выполнять под контролем медицинского работника с соответствующей подготовкой (см. раздел 4.2).

Инфекции

Перед началом терапии препаратом рекомендовано провести оценку иммунного статуса пациента.

Исходя из механизма действия и доступного на данный момент клинического опыта, офатумумаб обладает способностью увеличивать риск развития инфекционных заболеваний (см. раздел 4.8).

У пациентов с активным инфекционным процессом терапию препаратом следует отложить до разрешения инфекционного заболевания.

Препарат нельзя вводить пациентам с тяжелыми иммунокомпрометированными состояниями (например, значимая нейтропения или лимфопения).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Поскольку у пациентов, получавших антитела к CD20 и другие препараты для лечения РС, а также у пациентов, получавших офатумумаб в значительно более высоких дозах по онкологическим показаниям, отмечены случаи развития инфекции, вызванной вирусом Джона Каннингема (*JC вирус*), с последующим развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), врачу следует сохранять настороженность в отношении наличия ПМЛ в анамнезе, а также возможных клинических симптомов или данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих заподозрить ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует приостановить лечение препаратом Бонспри до исключения данного диагноза.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, получавших препараты антител к CD20, отмечалась реактивация гепатита В, в ряде случаев приводившая к фульминантному гепатиту, печеночной недостаточности и летальному исходу.

Не следует применять препарат Бонспри у пациентов с активным гепатитом В. Перед началом терапии препаратом у всех пациентов следует провести скрининг на наличие вируса гепатита В. Минимально в рамках скрининга следует провести определение поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HbcAb). Вышеперечисленные методы можно дополнить определением других маркеров инфекции в соответствии с местными клиническими рекомендациями. С целью предотвращения реактивации вируса при положительном результате серологического тестирования на гепатит В (наличие HBsAg или HbcAb) перед началом терапии следует получить консультацию

гепатолога с регулярным наблюдением пациента и проведением соответствующего лечения на протяжении терапии препаратом согласно местным клиническим рекомендациям.

Лечение иммунокомпрометированных пациентов

Не следует начинать терапию препаратом у пациентов с тяжелым иммунокомпрометированным состоянием до его разрешения (см. раздел 4.3).

Одновременное применение иных иммуносупрессантов с офатумумабом не рекомендовано, за исключением глюкокортикостероидов с целью симптоматического лечения обострений РС.

Вакцинация

Все рекомендованные местным календарем прививки живыми или ослабленными вакцинами необходимо провести не позднее чем за 4 недели, а инактивированными вакцинами – не позднее чем за 2 недели до начала лечения препаратом.

Препарат Бонспри может оказывать влияние на эффективность инактивированных вакцин.

Безопасность иммунизации живыми и ослабленными вакцинами после применения препарата Бонспри не изучена. Вакцинация живыми или ослабленными вакцинами в период терапии препаратом и после ее окончания не рекомендована вплоть до восстановления количества В-лимфоцитов (см. раздел 4.5). Согласно данным клинических исследований III фазы, медиана восстановления количества В-клеток до нижней границы нормы (НГН, которая определялась как 40 клеток/мкл) или до исходного количества составляет 24,6 недель после прекращения терапии (см. раздел 5.1).

Вакцинация младенца после применения препарата матерью во время беременности

Детскую вакцинацию живыми или ослабленными вакцинами в случае, если мать получала терапию препаратом во время беременности, следует отложить вплоть до подтверждения восстановления количества В-лимфоцитов у младенца. Снижение количества В-лимфоцитов у таких детей может увеличивать риски при применении живых или ослабленных вакцин.

Инактивированные вакцины можно вводить по показаниям до восстановления количества В-лимфоцитов, однако следует провести оценку иммунных реакций на вакцины, включая консультацию с квалифицированным специалистом для определения наличия защитного иммунного ответа (см. раздел 4.6).

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть, по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Бонспри с другими лекарственными препаратами не проводилось. Офатумумаб не имеет общих путей клиренса с препаратами, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450 или других ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств.

Вакцинация

Безопасность живых, ослабленных или инактивированных вакцин и способность вызывать первичный или вторичный ответ при их применении во время лечения офатумумабом не изучены. В период уменьшения количества В-лимфоцитов ответ на вакцинацию может быть ослаблен. Рекомендовано провести необходимую иммунизацию до начала терапии препаратом (см. раздел 4.4).

Другие иммуносупрессивные или иммуномодулирующие препараты

При одновременном применении препарата Бонспри с другой иммуносупрессивной терапией необходимо учитывать риск дополнительного угнетения иммунной системы.

При иницировании терапии препаратом Бонспри необходимо учитывать механизм и длительность действия ранее применяемых препаратов, которые обладают продолжительным влиянием на иммунную систему, в том числе окрелизумаба, кладрибина, финголимода, натализумаба, терифлуномида, митоксантрона или диметилфумарата в связи с возможностью усиления иммуносупрессивного воздействия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению офатумумаба у беременных пациенток ограничены. В исследованиях у животных показано, что офатумумаб может проникать через плаценту и снижать количество В-лимфоцитов у плода. Не обнаружено тератогенного эффекта после внутривенного введения офатумумаба беременным обезьянам в период органогенеза в дозах, превышающий терапевтические более чем в 160 раз (см. раздел 5.3).

У младенцев, рожденных от матерей, получавших препараты антител к CD20 во время беременности, отмечались непродолжительное снижение количества В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоцитопения. Длительность снижения количества В-лимфоцитов у детей, подвергшихся воздействию офатумумаба *in utero*, а также влияние на безопасность и эффективность последующей вакцинации неизвестны (см. разделы 4.4, 5.1).

Лактация

Применение офатумумаба у человека во время лактации не изучено. Неизвестно, выделяется ли офатумумаб с грудным молоком.

Согласно литературным данным, у людей выделение антител IgG с молоком происходит в течение первых нескольких дней после рождения, которое вскоре снижается до низких концентраций. Следовательно, риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен в течение этого короткого периода. Впоследствии офатумумаб можно было бы использовать во время грудного вскармливания, если это клинически необходимо. Однако, если пациентка лечилась офатумумабом до последних нескольких месяцев беременности, можно начинать грудное вскармливание сразу после рождения.

Фертильность

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции (методы, которые приводят к менее чем 1 % случаев беременности) во время терапии препаратом и в течение 6 месяцев после ее окончания.

Влияние на фертильность

Нет данных о влиянии препарата на фертильность у человека.

По данным доклинических исследований, офатумумаб не оказывает влияния на параметры мужской и женской фертильности у обезьян.

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

Препарат Бонспри не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее важными и часто регистрируемыми побочными реакциями являются инфекции верхних дыхательных путей (39,4 %), системные инъекционные реакции (20,6 %), реакции в месте инъекции (10,9 %) и инфекции мочевыводящих путей (11,9 %) (см. раздел 4.4 и подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в регистрационных клинических исследованиях, а также в пострегистрационном опыте применения, перечислены ниже в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-

правовой деятельности MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса НЛР сгруппированы по частоте встречаемости, начиная с наиболее частых, и перечислены в порядке убывания важности. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\leq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1: табличный список нежелательных реакций

Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ¹ Инфекции мочевыводящих путей ²
Часто	Простой герпес
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности ³
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Реакции в месте инъекции
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Очень часто	Инъекционные реакции (системные)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Снижение средней концентрации IgM в крови

1 – группировка предпочтительных терминов, которая включает следующее: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, острый синусит, бактериальный синусит, хронический синусит, ринит, вирусный ринит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, тонзиллит, ларингит, фарингит стрептококковый, бактериальные, вирусные фарингиты, вирусный тонзиллит, назальный герпес, трахеит.

2 - группировка предпочтительных терминов, которая включает следующее: инфекция мочевыводящих путей, цистит, бессимптомная бактериурия, бактериурия.

3 – по данным пострегистрационного опыта применения

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В клинических исследованиях III фазы общая частота серьезных инфекций у пациентов, получавших офатумумаб, была аналогична пациентам, получавшим терифлуномид (51,6 % против 52,7 % и 2,5 % против 1,8 % соответственно). Два пациента (0,2 %) прекратили лечение и 11 пациентов (1,2 %) временно прервали лечение в связи с серьезной инфекцией.

Инфекции верхних дыхательных путей

В этих исследованиях у 39,4 %, получавших офатумумаб, наблюдались инфекции верхних дыхательных путей по сравнению с 37,8 % пациентов, получавших терифлуномид. Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести, и в основном представляли назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и грипп.

Инъекционные реакции

В клинических исследованиях III фазы инъекционные реакции (системные), были зарегистрированы у 20,6 пациентов, получавших офатумумаб.

Частота инъекционных реакций была наиболее высокой при первом введении (14,4 %), значительно снижаясь при последующих инъекциях (4,4 % при второй и < 3 % при третьей инъекции).

Инъекционные реакции были в основном (99,8 %) легкой или средней степени тяжести. Двое (0,2 %) пациентов с рассеянным склерозом, получавших офатумумаб (0,2 %), сообщили о серьезных инъекционных реакциях, но не угрожающих жизни. Наиболее частыми симптомами (≥ 2 %) являлись повышение температуры тела, головная боль, миалгия, озноб и общая утомляемость.

Реакции в месте инъекции

В клинических исследованиях III фазы при рассеянном склерозе реакции в месте инъекции (местные) были зарегистрированы у 10,9 % пациентов, получавший офатумумаб.

Местные реакции в месте введения встречались очень часто. Реакции в месте инъекции были от легкой до средней степени тяжести и несерьезными. Наиболее часто регистрируемые симптомы (≥ 2 %) включали покраснение, боль, зуд и отек.

Лабораторные данные

В ходе клинических исследований III фазы у пациентов наблюдалось снижение среднего значения иммуноглобулина М (IgM) (снижение на 30,9 % через 48 недель и снижение на 38,8 % через 96 недель), которое не сопровождалось увеличением риска развития инфекций, в том числе серьезных. У 14,3 % пациентов лечение офатумумабом привело к снижению концентрации IgM, которое достигло значения ниже 0,34 г/дл. Отмечено временное снижение среднего уровня иммуноглобулина G (IgG) на 4,3 % после 48 недель лечения и увеличение на 2,2 % через 96 недель.

Сообщение о 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Телефон / факс: отдел фармаконадзора +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях при РРС случаев передозировки препаратом не зарегистрировано.

В клинических исследованиях пациенты с РС получали препарат внутривенно в дозах до 700 мг без развития дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки следует наблюдать пациента с целью выявления признаков или симптомов нежелательных реакций с соответствующим симптоматическим лечением при необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство. Средство для лечения рассеянного склероза.

Код АТХ: L04AG12.

Механизм действия

Офатумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1) к CD20. Молекула CD20 представляет собой трансмембранный фосфопротеин, экспрессируемый лимфоцитами - от пре-B-лимфоцитов до зрелых В лимфоцитов. Молекула CD20 экспрессируется также некоторыми активированными Т-клетками.

Связывание офатумумаба с CD20 индуцирует лизис CD20+ В-лимфоцитов, в основном посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, и в меньшей степени - антителозависимой клеточной цитотоксичности. Показано, что офатумумаб индуцирует лизис клеток как с высокой, так и с низкой степенью экспрессии CD20. Количество Т-клеток, экспрессирующих CD20, также снижается при применении офатумумаба.

Фармакодинамические свойства

Уменьшение количества В- лимфоцитов

В клинических исследованиях у пациентов с РРС применение офатумумаба в дозе 20 мг 1 раз в 4 недели после стартового введения 20 мг в 1, 7 и 14 дни приводило к быстрому и стойкому снижению количества В-лимфоцитов менее НГН (которая определялась как 40 клеток/мкл) уже через 2 недели после начала лечения.

Перед началом поддерживающей фазы на 4 неделе терапии у 94 % пациентов отмечено уменьшение общего количества В-лимфоцитов менее 10 клеток/мкл и у 98 % пациентов к 12 неделе, данный уровень сохранялся на протяжении 120 недель (на протяжении всего периода

лечения).

Восстановление количества В-лимфоцитов

Согласно данным клинических исследований III фазы при РРС средний период восстановления количества В-лимфоцитов до НГН или исходного уровня составляет 24,6 недель после прекращения терапии. Данное наблюдение подтверждено также результатами фармакокинетического моделирования и симуляции восстановления количества В-лимфоцитов, согласно которым прогнозируемая медиана восстановления количества В-лимфоцитов до НГН составила 23 недели после прекращения терапии.

Иммуногенность

В клинических исследованиях III фазы при РРС общая частота образования антилекарственных антител, индуцированных терапией, у пациентов, получавших офатумумаб, составляла 0,2 % (2 из 914), при этом не обнаружено нейтрализующих антител или антител, усиливающих действие препарата. По причине низкой частоты образования антилекарственных антител, ассоциированных с офатумумабом, невозможно оценить влияние обнаружение титра антилекарственных антител на профиль фармакокинетики, безопасности препарата или динамику количества В-клеток.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность офатумумаба оценивали в исследованиях ASCLEPIOS и ASCLEPIOS II – двух рандомизированных двойных слепых опорных исследований III фазы с активным препаратом сравнения одинакового дизайна, с участием пациентов с РРС в возрасте от 18 до 55 лет с показателем по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5,5 на момент проведения скрининга, и наличием по крайней мере одного подтвержденного обострения за последний год или двух обострений за последние два года, или выявлением в последний год очагов при МРТ с контрастированием гадолинием. В исследованиях участвовали пациенты как с впервые установленным диагнозом, так и пациенты, ранее получавшие терапию.

В этих исследованиях 927 и 955 пациентов с РРС соответственно были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу подкожного введения офатумумаба в дозе 20 мг каждые 4 недели (начиная с 4 недели после стартового введения 3 доз с интервалом 1 неделя в первые 14 дней (в 1, 7 и 14 дни)) или группу применения терифлуномида (капсулы для приема внутрь, 14 мг 1 р/сут). Для обеспечения слепого метода пациенты получали плацебо препарата из другой группы (дизайн с 2 плацебо).

Продолжительность лечения у различных участников отличалась и зависела от достижения

критериев окончания исследования. В обоих исследованиях медиана продолжительности лечения составила 85 недель, 33 % пациентов в группе офатумумаба и 23,2 % в группе терифлуномида получали терапию более 96 недель.

Популяции исследований и группы лечения были достаточно однородны по демографическим данным и исходным показателям (см. таблицу 2). Средний возраст пациентов составил 38 лет, средняя продолжительность заболевания – 8,2 года с момента первого проявления симптомов, средний показатель по EDSS – 2,9, при этом 40 % пациентов не получали ранее препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), и у 40 % на исходной МРТ с контрастированием гадолинием в режиме T1 были выявлены очаги демиелинизации.

Основной конечной точкой в обоих исследованиях была среднегодовая частота подтвержденных рецидивов (СЧР) с опорой на показатель EDSS. Ключевые дополнительные конечные точки включали время до прогрессирования инвалидизации по EDSS (с подтверждением через 3 и 6 месяцев), определяемого как повышение балла по EDSS $\geq 1,5$, ≥ 1 , или $\geq 0,5$ у пациентов с исходным показателем EDSS 0, 1 - 5 или $\geq 5,5$ соответственно. Также в число ключевых дополнительных конечных точек входило число Gd+ очагов на T1-взвешенных МРТ, среднегодовая частота появления или увеличения очагов на T2-взвешенных изображениях. Ключевые дополнительные конечные точки инвалидизации оценивали с помощью мета-анализа объединенных данных исследований ASCLEPIOS согласно их протоколу.

Таблица 2. Демографические данные и исходные показатели

Показатели	Исследование ASCLEPIOS I		Исследование ASCLEPIOS II	
	Офатумумаб (N = 465)	Терифлуномид (N = 462)	Офатумумаб (N = 481)	Терифлуномид (N = 474)
Возраст (среднее \pm стандартное отклонение, лет)	39 \pm 9	38 \pm 9	38 \pm 9	38 \pm 9
Пол (женский, %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Продолжительность РС с момента установления диагноза (среднее значение/медиана лет)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Ранее получавшие ПИТРС (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Количество обострений в течение последних 12 месяцев	1,2	1,3	1,3	1,3

Показатели	Исследование ASCLEPIOS I		Исследование ASCLEPIOS II	
	Офатумумаб (N = 465)	Терифлуномид (N = 462)	Офатумумаб (N = 481)	Терифлуномид (N = 474)
Показатель EDSS (среднее значение/медиана)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Средний общий объем очагов на T2- взвешенных изображениях (см ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Пациенты с Gd+ очагами на T1- взвешенных изображениях (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Количество Gd+ очагов на T1-взвешенных изображениях (среднее)	1,7	1,2	1,6	1,5

Обзор результатов оценки эффективности в обоих исследованиях представлен в таблице 3, на рисунке 1.

В обоих исследованиях III фазы при применении офатумумаба по сравнению с терифлуномидом продемонстрировано статистически значимое снижение среднегодовой частоты обострений на 50,5 и 58,5 % соответственно.

Предварительно настроенный мета-анализ объединенных данных показал, что офатумумаб статистически значимо снижал риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ) через 3 месяца на 34,4 % и через 6 месяцев на 32,5 % по сравнению с терифлуномидом (см. рисунок 1).

По сравнению с терифлуномидом офатумумаб статистически значимо снижал количество очагов на T1-взвешенных изображениях с контрастированием гадолинием и частоту увеличения / появления новых очагов на T2-взвешенных изображениях на 95,9 и 83,5 % соответственно (по объединенным данным двух исследований).

В обоих исследованиях III фазы отмечено схожее влияние офатумумаба на ключевые результаты эффективности по сравнению с терифлуномидом в поисковых подгруппах, сформированных по полу, возрасту, массе тела, наличию предшествующей нестероидной терапии по поводу РС, а также по исходному показателю инвалидизации и исходной активности заболевания.

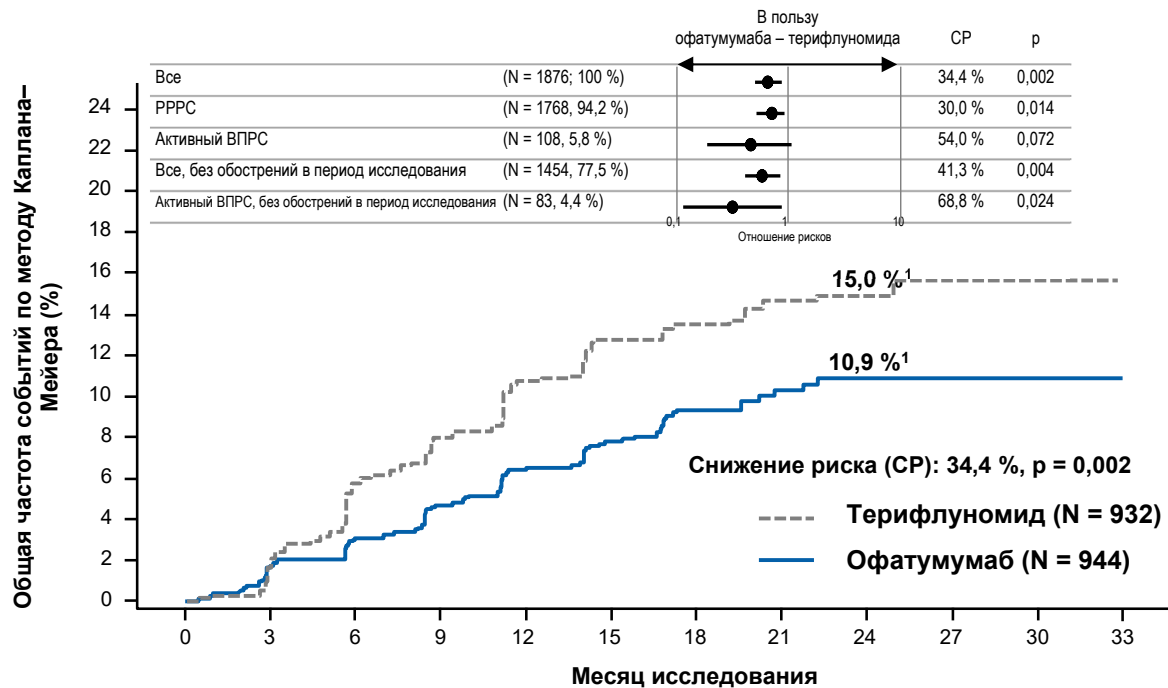
Таблица 3. Обзор результатов исследований III фазы у пациентов с РС

Конечные точки	Исследование (ASCLEPIOS I)		Исследование (ASCLEPIOS II)	
	Офатумумаб 20 мг (n = 465)	Терифлуноид 14 мг (n = 462)	Офатумумаб 20 мг (n = 481)	Терифлуноид 14 мг (n = 474)
Конечные точки отдельных исследований				
Среднегодовая частота обострений (СЧО, основная конечная точка) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Снижение частоты	50,5 % (p < 0,001)		58,5 % (p < 0,001)	
Среднее число Gd+ очагов на T1-взвешенных изображениях МРТ	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Относительное снижение	97,5 % (p < 0,001)		93,8 % (p < 0,001)	
Число новых или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях	0,72	4,00	0,64	4,15
Относительное снижение	81,9 % (p < 0,001)		84,5 % (p < 0,001)	
Конечные точки, заранее предусмотренные мета-анализом				
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации через 3 месяца ²	10,9 % для офатумумаба и 15,0 % для терифлуномида			
Снижение риска (мета-анализ)	34,4 % (p = 0,002)			
Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации через 6 месяцев ²	8,1% для офатумумаба по сравнению с 12,0 % для терифлуномида			
Снижение риска	32,5 % (p = 0,012)			

¹ подтвержденные обострения (сопровождающиеся клинически значимым изменением показателя EDSS)

² оценка по методу Каплана-Мейера в 24 месяца. ППИ3 и ППИ6 оценивали на основании проспективного спланированного анализа обобщенных данных двух исследований III фазы, и определяли как клинически значимое увеличение оценки по шкале EDSS, сохраняющееся на протяжении как минимум 3 или 6 месяцев соответственно. Клинически значимое увеличение оценки по шкале EDSS от исходной определяли как увеличение минимум на 1,5 балла при исходной при оценке 0, увеличение как минимум на 1,0 балл при исходной оценке 1,0 – 5,0 и увеличение минимум на 0,5 балла при исходной оценке 5,5 баллов и более.

Рисунок 1. Время до первого ППИ, сохраняющего в течение 3 месяцев по группам лечения (объединенные данные исследований ASCLEPIOS 1 и 2, полная выборка для анализа)



Число пациентов в группе риска												
Офатумумаб	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1	0
Терифлуноמיד	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1	0

1 - Цифры на кривых представляют оценку риска явления в 24 месяца по методу Каплана-Мейера (обозначено вертикальной пунктирной линией)

В исследованиях III фазы, доля пациентов с НЯ (83,6 % и 84,2 %) и НЯ, приводящими к отмене терапии (5,7% и 5,2%), был схожим в группе офатумумаба и терифлуномида.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

В равновесном состоянии при ежемесячном подкожном введении офатумумаба в дозе 20 мг средний показатель AUC_{tau} составляет 483 мкг*ч/мл, а C_{max} – 1,43 мкг/мл.

Считается, что после подкожного введения, офатумумаб, как и другие препараты моноклональных антител, абсорбируется в основном лимфатической системой.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии после повторных подкожных инъекций офатумумаба в дозе 20 мг составлял 5,42 литра.

Биотрансформация

Являясь белком, офатумумаб в ходе метаболизма распадается на мелкие пептиды и аминокислоты при участии повсеместно распространенных в организме протеолитических ферментов.

Элиминация

Офатумумаб выводится двумя путями: мишень-опосредованным с участием связывания с В-лимфоцитами, и мишень-независимым, опосредованным неспецифическим эндоцитозом с последующим внутриклеточным катаболизмом, как и другие молекулы IgG. Исходное количество В-клеток приводит к преобладанию мишень-опосредованного клиренса в начале терапии. Применение офатумумаба приводит к значимому снижению количества В-клеток, что влечет уменьшение общего клиренса.

В равновесном состоянии при повторном подкожном введении офатумумаба в дозе 20 мг период полувыведения составлял 16 дней.

Линейность / нелинейность

Офатумумаб показывает нелинейную фармакокинетику, что связано со снижением его клиренса со временем.

Особые группы пациентов

Взрослые в возрасте старше 55 лет

В связи с ограниченным клиническим опытом, специализированные фармакокинетические исследования у пациентов в возрасте старше 55 лет отсутствуют.

Дети

Исследования фармакокинетики офатумумаба у детей младше 18 лет не проводились. Пол Согласно результатам перекрестного популяционного анализа, фактор пола оказывает умеренное влияние (12 %) на центральный объем распределения офатумумаба с более высокими C_{max} и AUC у женщин (48 % пациентов в этом анализе были мужчинами, 52 % - женщинами). Данный эффект не является клинически значимым, коррекция дозы не рекомендована.

Масса тела

У пациентов с РРС согласно результатам перекрестного популяционного анализа масса тела определена как ковариата экспозиции (C_{max} и AUC) офатумумаба. Несмотря на это, масса тела не влияла на безопасность и эффективность, которые оценивали в клинических исследованиях, в связи с чем коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Специализированные исследования офатумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

В исследованиях офатумумаба чувствовали пациенты с нарушением функции почек легкой степени. Нет опыта применения у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени. Поскольку офатумумаб не выводится с мочой, предполагается, что коррекция дозы

для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Специализированные исследования офатумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились.

Поскольку моноклональные антитела, такие как офатумумаб, подвергаются крайне незначительному метаболизму в печени, предполагается, что нарушение функции печени не влияет на его фармакокинетику. Таким образом предположено, что коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется.

5.3. Доклинические данные по безопасности

В стандартных доклинических исследованиях токсичности с многократным применением препарата, в том числе при анализе конечных точек фармакологической безопасности, рисков применения препарата, специфичных для человека, не выявлено.

Исследований канцерогенности и мутагенности офатумумаба не проводили. Предполагается, что, являясь антителом, офатумумаб напрямую не взаимодействует с ДНК.

Воздействие на репродуктивную функцию

Доклинические исследования у животных

Исследования эмбриофетального развития, а также расширенные исследования влияния на пре- и постнатальное развитие у обезьян показали, что внутривенное введение офатумумаба в период гестации не вызывает явлений материнской токсичности, тератогенного действия, и не сопровождается нарушениями эмбриофетального, а также пре- и постнатального развития. Максимальная нетоксичная доза (No Adverse Events Level, NOAEL) по этим показателям находится в пределах верхней границы диапазона безопасности при пересчете на AUC, которая в этом случае минимум в 160 раз превышает аналогичный показатель для человека при ежемесячном применении в терапевтической дозе 20 мг.

В вышеуказанных исследованиях офатумумаб обнаруживался в крови плода и новорожденного, что подтверждает факты трансплацентарного переноса и экспозиции у плода, которая сохраняется и постнатально (длительный период полувыведения моноклональных антител). Воздействие офатумумаба в период беременности приводило к ожидаемому снижению CD20+ В-лимфоцитов у беременной самки, плода и детеныша, а при применении в высоких дозах - к уменьшению массы селезенки (без гистологических изменений) у плода и снижению гуморального иммунного ответа на гемоцианин фиссуреллы (KLH) у детенышей. Вышеперечисленные изменения разрешались постнатально в течение 6 месяцев. Ранняя постнатальная смертность детенышей наблюдалась при дозах, превышающих

терапевтическую в 160 раз (при пересчете по AUC), и вероятнее всего, обусловлена развитием инфекций на фоне иммуномодуляции. По данным расширенного исследования влияния на пре- и постнатальное развитие максимальная нетоксичная доза офатумумаба, обладающая фармакологической активностью у детеныша, находится в пределах верхней границы диапазона безопасной концентрации, и как минимум в 22 раза превышает терапевтическую AUC. При этом экспозиция офатумумаба у материнской особи при максимальной нетоксичной дозе сравнима с аналогичным показателем для человека при ежемесячном применении в терапевтической дозе 20 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинин

Натрия ацетата тригидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Динатрия эдетат

Хлористоводородная кислота 25 %

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Хранить в холодильнике (2-8 °С) в оригинальной картонной пачке для защиты от света. Не замораживать.

При необходимости, допустимо хранить препарат Бонспри вне холодильника в течение 7 суток при температуре не выше 30 °С. В случае если препарат не был использован в течение указанного срока, он может быть возвращен в холодильник для хранения при температуре 2-8 °С в течение не более 7 суток.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,4 мл в стеклянном шприце с закрепленной иглой с защитным устройством иглы (предварительно заполненный шприц).

По 1 предварительно заполненному шприцу, помещенному в ячейковый поддон, в блистере.
По 1 блистеру с предварительно заполненным шприцем вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Раствор препарата Бонспри 20 мг для подкожного введения поставляется в предварительно заполненном шприце с защитным устройством иглы. Не применяйте препарат, если раствор мутный или в нем обнаруживаются частицы.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Инструкции по применению

Инструкции по применению раствора в предварительно заполненном шприце

Перед применением препарата Бонспри внимательно прочтите данную инструкцию, убедитесь, что Вы поняли содержащиеся в ней указания, и следуйте им. Если у Вас остались вопросы, проконсультируйтесь с медицинским работником перед применением препарата.

Помните:

- **Не используйте** препарат Бонспри в предварительно заполненном шприце, если целостность блистера или картонной пачки нарушена. Храните препарат в запечатанной картонной пачке, пока вы не будете готовы использовать его.

- **Не встряхивайте** предварительно заполненный шприц.
- Предварительно заполненный шприц имеет защитный кожух, который активируется после выполнения инъекции и закрывает иглу. Защитный кожух помогает предотвратить случайные уколы иглой после того, как шприц был использован.

- Не снимайте колпачок с иглы до момента инъекции.
- Не прикасайтесь к лапкам защитного кожуха шприца до выполнения инъекции.

Контакт с ними может привести к преждевременной активации защитного кожуха.

- Не используйте предварительно заполненный шприц, если он упал на твердую поверхность или упал после снятия защитного колпачка иглы.

- Утилизируйте (выбросите) предварительно заполненный шприц сразу после использования. **Не используйте шприц повторно.** Указания по утилизации приведены в конце данной инструкции в разделе «Как утилизировать предварительно заполненный

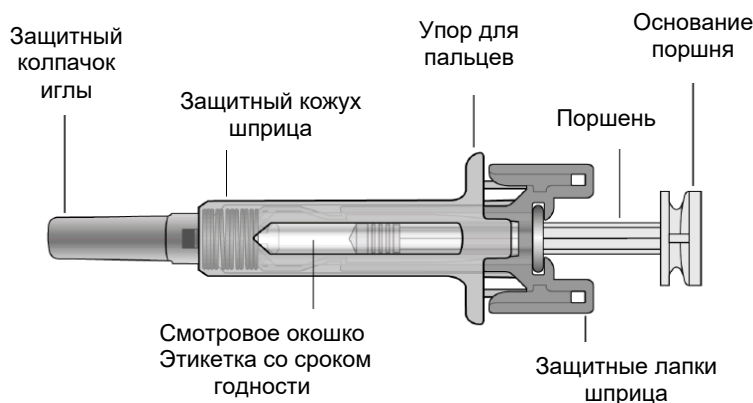
шприц после использования».

Как хранить препарат Бонспри

- Картонную пачку с препаратом Бонспри в предварительно заполненном шприце следует хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С.
- Для защиты от света предварительно заполненный шприц следует хранить в оригинальной картонной пачке до момента использования.
- **Не замораживайте** предварительно заполненный шприц с препаратом Бонспри.

Как и все другие лекарства, храните препарат Бонспри в недоступном для детей месте.

Рисунок А. Внешний вид и части предварительно заполненного шприца



Что необходимо для инъекции

Содержится в упаковке:

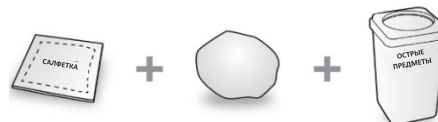
Новый предварительно заполненный шприц с препаратом Бонспри.

Не содержится в упаковке (рисунок Б):

- 1 спиртовая салфетка.
- 1 ватный шарик или марлевая салфетка.
- Контейнер для утилизации острых предметов.

См. раздел «Как утилизировать предварительно заполненный шприц с препаратом Бонспри после использования» в конце данной инструкции по применению.

Рисунок Б



Подготовка к инъекции

Шаг 1. Найдите чистую хорошо освещенную плоскую рабочую поверхность.

Шаг 2. Достаньте упаковку с препаратом из холодильника и оставьте ее, **не вскрывая**, на

15 – 30 минут, чтобы раствор согрелся до комнатной температуры.

Шаг 3. Тщательно вымойте руки водой с мылом.

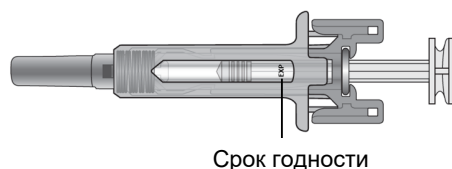
Шаг 4. Достаньте предварительно заполненный шприц из картонной пачки и извлеките его из блистера, держась за основную часть защитного кожуха шприца.

Шаг 5. Осмотрите предварительно заполненный шприц. Жидкость внутри должна быть прозрачной или слегка мутной. Вы можете увидеть небольшой пузырек воздуха, это нормально. **Не используйте** предварительно заполненный шприц, если жидкость внутри мутная или содержит видимые частицы.

Шаг 6. **Не используйте** предварительно заполненный шприц при нарушении его целостности. В этом случае верните предварительно заполненный шприц и его упаковку в аптеку.

Шаг 7. **Не используйте** препарат по истечении срока годности (рисунок В). Верните предварительно заполненный шприц с истекшим сроком годности и его упаковку в аптеку.

Рисунок В

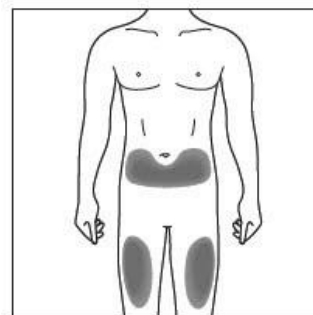


Выбор места инъекции и его обработка

- Препарат можно вводить в следующие участки тела:

- передняя поверхность бедер (рисунок Г),
- нижняя часть живота, исключая область вокруг пупка радиусом 5 см (2 дюйма) (рисунок Г).

Рисунок Г



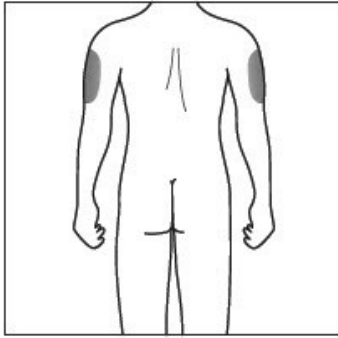
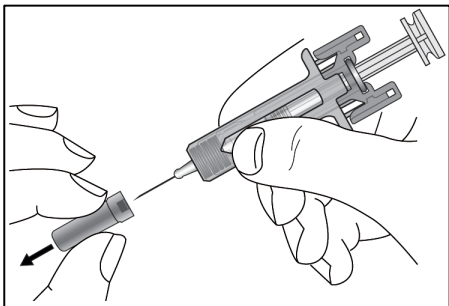
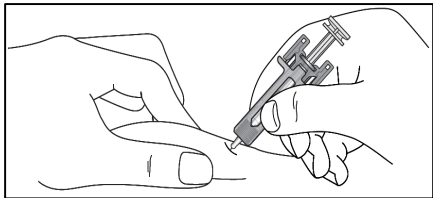
- верхненаружная поверхность плеча, если инъекцию проводит медицинский работник или лицо, осуществляющее уход за пациентом (рисунок Д).

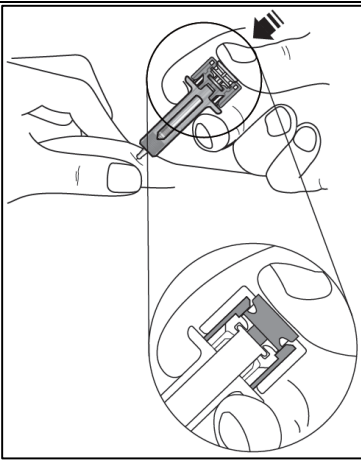
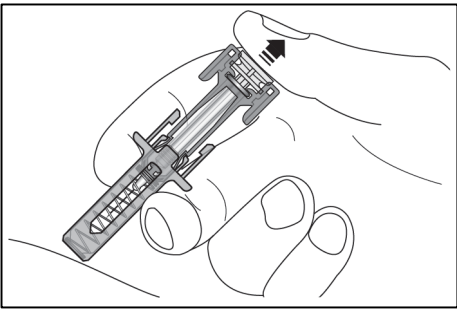

Рисунок Д

(только при выполнении инъекции медработником или лицом, осуществляющим уход за пациентом)

- Меняйте место инъекции при каждом введении.

- **Не вводите препарат** в места с поражением кожных покровов (истончение, покраснение, раздражение, уплотнение,

<p>шелушение). Следует избегать введения в область с рубцами или растяжками.</p>	
<p><u>Шаг 8.</u> Круговыми движениями обработайте место инъекции спиртовой салфеткой. Подождите, пока кожа высохнет. Не прикасайтесь к обработанному участку кожи до инъекции.</p>	
<p>Выполнение инъекции</p>	
<p><u>Шаг 9.</u> Осторожно снимите защитный колпачок с иглы предварительно заполненного шприца (рисунок Е). Утилизируйте защитный колпачок. На конце иглы может появиться капля жидкости. Это нормально.</p>	<p style="text-align: center;">Рисунок Е</p> 
<p><u>Шаг 10.</u> Аккуратно соберите кожную складку между пальцами в месте инъекции и введите иглу, как показано на рисунке (рисунок Ж). Введите иглу на всю длину, чтобы обеспечить полное введение препарата.</p>	<p style="text-align: center;">Рисунок Ж</p> 
<p><u>Шаг 11.</u> Обхватите упор для пальцев, как показано на рисунке (рисунок З). Медленно нажимайте на поршень до упора, пока основание поршня не зафиксируется между защитными боковыми лапками.</p>	<p style="text-align: center;">Рисунок З</p>

	
<p><u>Шаг 12.</u> Удерживайте шприц в данном положении с нажатым до упора поршнем в течение 5 секунд.</p>	
<p><u>Шаг 13.</u> Медленно отпустите поршень и позвольте автоматическому защитному устройству скрыть иглу (рисунок И).</p> <p><u>Шаг 14.</u> В месте инъекции может появиться небольшое количество крови. К месту инъекции можно приложить ватный или марлевый тампон и удерживать его в течение 10 секунд. Не растирайте место инъекции. При необходимости можно закрыть место инъекции небольшим пластырем.</p>	<p style="text-align: center;">Рисунок И</p> 
<p style="text-align: center;">Как утилизировать предварительно заполненный шприц после использования</p>	
<p><u>Шаг 15.</u> Утилизируйте использованный шприц:</p> <ul style="list-style-type: none">• поместите использованный шприц в контейнер для острых предметов (закрывающийся, устойчивый к проколам контейнер, рисунок К).• Не утилизируйте шприцы вместе с бытовыми отходами.• Недопустимо использовать шприцы повторно. <p>Храните контейнер для острых предметов в недоступном для детей месте.</p>	<p style="text-align: center;">Рисунок К</p> 

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

«Новартис Оверсиз Инвестментс АГ» / Novartis Overseas Investments AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Тел.: +7 (727) 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Тел.: +(375) 17 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Тел.: +37411519070

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001332)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 25 октября 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2023 № 27428
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза <http://ees.eaeunion.org/>.