

37

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.12.2021 № 2846
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19004/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.04.2023 № 795
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19004/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БОНСПРІ
(BONSPRI)

Склад:

діюча речовина: ofatumumab;
1 попередньо-наповнений шприц містить 20 мг офатумумабу;
допоміжні речовини: аргінін; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид, полісорбат 80, динатрію едетат, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. розчин для ін'єкцій, 20 мг/0,4 мл.

Основні фізико-хімічні властивості:

Від прозорого до злегка опалесцентного кольору; безбарвний або злегка коричнювато-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04AA52.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Офатумумаб є повністю людським моноклональним анти-CD20 антитілом імуноглобуліну G1 (IgG1). Молекула CD20 являє собою трансмембранний фосфопротеїн, який експресується на В-лімфоцитах на стадіях від пре-В-клітини до зрілих В-лімфоцитів. Молекула CD20 також експресується на невеликій фракції активованих Т-клітин.

Зв'язування офатумумабу з CD20 індукуює лізис CD20+ В-клітин, головним чином, за рахунок комплемент-залежної цитотоксичності (CDC) і, меншою мірою, за рахунок антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). Також було показано, що офатумумаб індукуює лізис клітин з високою і низькою експресією CD20. Офатумумаб також викликає виснаження CD20-експресуючих Т-клітин.

Фармакодинамічні ефекти

Виснаження В-клітин

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з РРС, які отримували офатумумаб 20 мг кожні 4 тижні після початкового прийому 20 мг у 1, 7 та 14 день, лікування призводило до швидкого і стійкого зниження В-клітин до рівня нижче НМН (визначено як 10 клітин/мм³) тільки через два тижні після початку лікування. Перед початком підтримуючої фази лікування з 4-го тижня



тижня, 94% пацієнтів досягли загального рівня В-клітин <10 клітин/мкл, при цьому відсоток пацієнтів, які досягли цього результату, збільшувався до 98% на 12-му тижні і зберігався до 120-го тижня (тобто під час лікування в рамках дослідження).

Відновлення кількості В-клітин

Результати клінічних досліджень фази III за участю пацієнтів з РРС свідчать про те, що медіана часу до відновлення В-клітин до НМН або вихідного рівня складало 24,6 тижні після припинення лікування. Результати моделювання ФК і відновлення В-клітин підтверджують ці дані, при цьому прогнозована медіана часу до відновлення В-клітин до НМН становить 23 тижні після припинення лікування.

Імуногенність

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з РРС загальна частота утворення антитіл до лікарського засобу (ADA) становила 0,2% (2 з 914) у пацієнтів, які отримували офатумумаб, при цьому не виявлено жодних пацієнтів із посиленням або нейтралізацією ADA. Вплив позитивних титрів ADA на ФК, профіль безпеки або кінетику В-клітин неможливо було оцінити, враховуючи низьку частоту ADA, асоційовану з офатумумабом.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпеку офатумумабу оцінювали в двох рандомізованих, подвійних сліпих з активним контролем дослідженнях фази III, ідентичних за дизайном (Дослідження 1 [ASCLEPIOS I] і Дослідження 2 [ASCLEPIOS II]) за участю пацієнтів з рецидивуючими формами РС (РРС) віком від 18 до 55 років, ступенем інвалідності за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідності (EDSS) від 0 до 5,5 і у яких був зареєстрований щонайменше один документально підтверджений рецидив в попередньому році або два рецидиви в попередні два роки чи позитивний результат МРТ з контрастним посиленням на основі гадолінію в попередньому році. У дослідження було включено як пацієнтів з вперше діагностованим захворюванням, так і пацієнтів, що перейшли з поточної схеми лікування.

В обох дослідженнях 927 і 955 пацієнтів з РРС були рандомізовані у співвідношенні 1:1 в групу застосування офатумумабу в дозі 20 мг у вигляді підшкірних ін'єкцій кожні 4 тижні, починаючи з 4 тижня після початкового тридозового прийому 20 мг щотижня протягом перших 14 днів (в 1-й, 7-й і 14-й день) або в групу застосування терифлуноміду в капсулах по 14 мг перорально один раз на добу. Пацієнти також отримували відповідне плацебо, яке було іншою схемою лікування для забезпечення «сліпоті» дослідження (подвійної імітації).

Тривалість лікування для кожного пацієнта варіювалася залежно від відповідності критеріям завершення дослідження. В обох дослідженнях медіана тривалості лікування становила 85 тижнів: 33,0% пацієнтів в групі офатумумабу в порівнянні з 23,2% пацієнтів в групі терифлуноміду отримували лікування протягом більше 96 тижнів.

Демографічні та вихідні характеристики були врівноважені у всіх групах лікування в обох дослідженнях (див. Таблицю 1). Середній вік становив 38 років, середня тривалість захворювання – 8,2 року з моменту появи перших симптомів, а середній бал за шкалою EDSS – 2,9; 40% пацієнтів не отримували раніше хворобо-модифікуючої терапії (DMT), а у 40% на зображеннях вихідної МРТ, посиленіх гадолінієм, в Т1-зваженому режимі були виявлені ураження.

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях була річна частота підтверджених рецидивів (ARR) відповідно до шкали інвалідності EDSS. Основні вторинні кінцеві точки ефективності включали час до прогресування ознак інвалідності за шкалою EDSS (з підтвердженням через 3 і 6 місяців), що визначається як збільшення балу за шкалою EDSS на $\geq 1,5$, ≥ 1 або $\geq 0,5$, відповідно, у пацієнтів з балами від 0, 1 до 5 або $\geq 5,5$ за шкалою EDSS на вихідному рівні. Інші основні вторинні кінцеві точки включали кількість уражень на зображеннях МРТ, посиленіх гадолінієм, в Т1-зваженому режимі і щорічну частоту нових або збільшених уражень в Т2-зваженому режимі. Ключові вторинні кінцеві точки пов'язані з інвалідністю, оцінювалися в метааналізі об'єднаних даних досліджень ASCLEPIOS (Дослідження 1 та Дослідження 2), як зазначено в протоколах дослідження.



Таблиця 1 Демографічні та вихідні характеристики

Характеристики	Дослідження 1 (ASCLEPIOS I)		Дослідження 2 (ASCLEPIOS II)	
	Офатумумаб (N=465)	Терифлуномід (N=462)	Офатумумаб (N=481)	Терифлуномід (N=474)
Вік (середній ± стандартне відхилення; роки)	39±9	38±9	38±9	38±9
Стать (жіноча; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Тривалість РС з моменту встановлення діагнозу (середня/медіана; роки)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Попередня хворобо-модифікуюча терапія (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Кількість рецидивів за останні 12 місяців	1,2	1,3	1,3	1,3
Бал за шкалою EDSS (середній/медіана)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Середній загальний об'єм ураження в T2-зваженому режимі (см ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Пацієнти з ураженнями на зображеннях МРТ, посилених гадолінієм, в T1-зваженому режимі (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Кількість уражень на зображеннях МРТ, посилених гадолінієм, в T1-зваженому режимі (середня)	1,7	1,2	1,6	1,5

Результати ефективності обох досліджень наведені в таблиці 2 і на Мал.1.

В обох дослідженнях фази III офатумумаб показав значне зниження річної частоти рецидивів на 50,5% і 58,5% відповідно в порівнянні з терифлуномідом.

Попередньо визначений метааналіз об'єднаних даних показав, що офатумумаб значно знижував ризик підтверженого прогресування ознак інвалідності через 3 місяці на 34,4% і через 6 місяців на 32,5% в порівнянні з терифлуномідом (див. Мал. 1).

Офатумумаб значно знижував кількість уражень на зображеннях МРТ, посилених гадолінієм, в T1-зваженому режимі на 95,9% і частоту нових або збільшених уражень в T2-зваженому режимі на 83,5% в порівнянні з терифлуномідом (ці значення є середнім зниженням для комбінованих досліджень).

Аналогічні ефекти офатумумабу в порівнянні з терифлуномідом спостерігалися щодо ключових результатів ефективності в обох дослідженнях фази III в досліджуваних підгрупах, яких визначали за статтю, віком, масою тіла, попередньою терапією РС нестероїдними протизапальними препаратами, ступенем інвалідності на вихідному рівні та активністю захворювання.

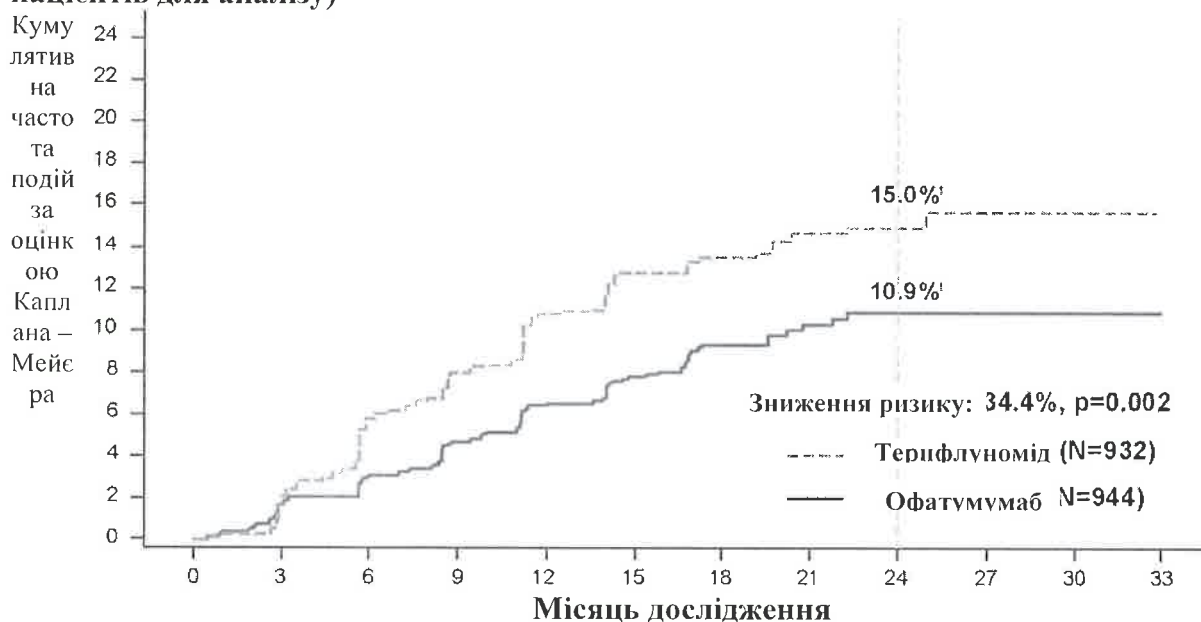
Таблиця 2 Огляд основних результатів досліджень фази III щодо РРС

Кінцеві точки	Дослідження 1 (ASCLEPIOS I)		Дослідження 2 (ASCLEPIOS II)	
	Офатумумаб 20 мг (n=465)	Терифлуномід 14 мг (n=462)	Офатумумаб 20 мг (n=481)	Терифлуномід
Кінцеві точки в окремих дослідженнях				
Річна частота рецидивів (ARR) (первинна кінцева точка) ¹	0,11	0,22	0,10	
Зниження частоти	50,5% (p<0,001)		58,5% (p<0,001)	



Середня кількість уражень на зображеннях МРТ, посилених гадолінієм, в T1-зваженому режимі	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Відносне зниження	97,5% (p<0,001)		93,8% (p<0,001)	
Кількість нових або збільшених уражень в T2-зваженому режимі на рік	0,72	4,00	0,64	4,15
Відносне зниження	81,9% (p<0,001)		84,5% (p<0,001)	
Кінцеві точки відповідно до попередньо визначеного метааналізу				
Кількість пацієнтів з підтвердженим прогресуванням ознак інвалідності через 3 місяці, у % ² Зниження ризику	10,9% пацієнтів в групі офатумумабу порівняно з 15,0% пацієнтів в групі терифлуноміду 34,4% (p=0,002)			
Кількість пацієнтів з підтвердженим прогресуванням ознак інвалідності через 6 місяців, у % ² Зниження ризику	8,1% пацієнтів в групі офатумумабу порівняно з 12,0% пацієнтів в групі терифлуноміду 32,5% (p=0,012)			
¹ Підтверджені рецидиви (супроводжуються клінічно значущими змінами балів за шкалою EDSS).				
² За оцінкою Каплана – Мейєра при спостереженні протягом 24 місяців. Підтверджене прогресування ознак інвалідності через 3 та 6 місяців оцінювали згідно з проспективно запланованим аналізом комбінованих даних двох досліджень фази III та визначали як клінічно значуще збільшення за шкалою EDSS, що зберігалось щонайменше протягом 3 або 6 місяців, відповідно. Клінічно значуще збільшення за шкалою EDSS визначається як збільшення щонайменше на 1,5 бали, якщо бал за шкалою EDSS на вихідному рівні дорівнював 0, збільшення щонайменше на 1,0 бал, якщо бал за шкалою EDSS на вихідному рівні становив 1,0–5,0 балів, і збільшення щонайменше на 0,5 бали, якщо бал за шкалою EDSS на вихідному рівні становив 5,5 або вище.				

Мал. 1 Час до настання першого підтвердженого прогресування ознак інвалідності через 3 місяці після лікування (Комбіновані дослідження 1 та 2 ASCLEPIOS, повна вибірка пацієнтів для аналізу)



Кількість пацієнтів в групі ризику

Офатумумаб	944	908	878	844	810	784	534	319	176	40	0
Терифлуномід	932	901	841	804	756	718	478	298	146		

¹ Цифри на кривих являють собою оцінки ризику розвитку подій методом Каплана – Мейєра на 24 місяці (прознані вертикальною пунктирною лінією).



У дослідженнях фази III відсоток пацієнтів з небажаними явищами (НЯ) (83,6% проти 84,2%) та НЯ, що призвели до припинення лікування (5,7% проти 5,2%), був подібним у групах офатумумабу та терифлуноміду.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання компанії подати результати досліджень препарату Бонспрі в одній чи більше підгруп педіатричної популяції щодо лікування розсіяного склерозу (для отримання інформації про застосування у дітей див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Підшкірне введення дози 20 мг на місяць призводить до середнього значення AUC_{tau} 483 мкг*год/мл та середнього значення C_{max} 1,43 мкг/мл у рівноважному стані.

Вважається, що після підшкірного введення офатумумаб всмоктується переважно через лімфатичну систему, подібно до інших терапевтичних моноклональних антитіл.

Розподіл

Розрахунковий об'єм розподілу в рівноважному стані становив 5,42 літра після багаторазового підшкірного введення 20 мг офатумумабу.

Біотрансформація

Офатумумаб – це білок, для якого очікуваним шляхом метаболізму є розпад до дрібних пептидів та амінокислот за допомогою універсальних протеолітичних ферментів.

Виведення

Офатумумаб виводиться двома шляхами: опосередкованим мішенню шляхом, який пов'язаний зі зв'язуванням В-клітин, та незалежним від мішені шляхом, опосередкованим неспецифічним ендцитозом з подальшим внутрішньоклітинним катаболізмом, як і інші молекули IgG. В-клітини, присутні на вихідному рівні, призводили до більшого залучення опосередкованого мішенню кліренсу офатумумабу на початку лікування. Введення офатумумабу призводить до значного виснаження В-клітин, що спричиняє зниження загального кліренсу.

Період напіввиведення в стаціонарному стані становив приблизно 16 днів після багаторазового підшкірного введення офатумумабу в дозі 20 мг.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика офатумумабу є нелінійною через зниження кліренсу з часом.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (старше 55 років)

Не проводилося спеціальних фармакокінетичних досліджень офатумумабу у пацієнтів старше 55 років через обмежений клінічний досвід (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Дослідження фармакокінетики офатумумабу у педіатричних пацієнтів віком до 18 років не проводилися.

Стать

У популяційному перехресному дослідженні вплив статі (12%) на об'єм розподілу центральної камери виявився незначним, при цьому більш високі значення C_{max} і AUC спостерігалися у жінок (48% пацієнтів в цьому аналізі були чоловіками, а 52% – жінками); ці ефекти не вважаються клінічно значущими, і корекція дози не потрібна.

Маса тіла

На підставі результатів перехресного популяційного аналізу маса тіла була визначена як коваріата впливу офатумумабу (C_{max} і AUC) у пацієнтів з РРС. Однак маса тіла не впливала на показники безпеки та ефективності, які оцінювались в клінічних дослідженнях; таким чином, корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок

Спеціальних досліджень офатумумабу у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилося. У клінічні дослідження були включені пацієнти з легким порушенням функції нирок. Немає досвіду прийому офатумумабу пацієнтами з помірним та тяжким порушенням функції нирок.



Однак, оскільки офатумумаб не виводиться з сечею, корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібна.

Порушення функції печінки

Офатумумаб не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Оскільки печінковий метаболізм моноклональних антитіл, таких як офатумумаб, незначний, не очікується, що порушення функції печінки впливатиме на його фармакокінетику. Таким чином, пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози не потрібна.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані в ході традиційних досліджень токсичності повторних доз, включаючи дослідження фармакологічної безпеки, не свідчать про наявність специфічної небезпеки для людини.

Дослідження канцерогенності або мутагенності офатумумабу не проводилися. Оскільки офатумумаб є антитілом, прямої взаємодії офатумумабу з ДНК не очікується.

Дослідження ембріофетального розвитку (EFD) і розширене дослідження до і після пологів (ePPND) на мавпах показали, що вплив офатумумабу, що вводиться внутрішньовенно під час вагітності, не призводив до токсичності для матері, тератогенності та несприятливого впливу на ембріофетальний та пре- і постнатальний розвиток.

У цих дослідженнях офатумумаб був виявлений в крові плодів і дрібних тварин, що підтвердило, що він проникає крізь плаценту і що вплив офатумумабу на плід зберігається після народження (тривалий період напіввиведення моноклональних антитіл). Вплив офатумумабу під час вагітності призводив до очікуваного виснаження CD20+ В-клітин у самок тварин, їхніх плодів і молодих тварин, а також до зниження маси селезінки (не пов'язаного з гістологією) у плодів і зниження гуморальної імунної відповіді на гемоцианін лімфи равлика у дрібних тварин після введення високих доз. Всі ці зміни можуть бути оборотними протягом 6-ти місячного післяпологового періоду. У дрібних тварин рання післяпологова смертність спостерігалася при дозах, що перевищують терапевтичні в 160 разів (на основі AUC), що, ймовірно, було пов'язано з можливою інфекцією, спричиненою імуномодуляцією. Рівень експозиції, за якої не спостерігається жодний несприятливий ефект у популяції (NOAEL), пов'язаний з фармакологічною активністю офатумумабу у дрібних тварин в дослідженні ePPND, визначив коефіцієнт безпеки на основі AUC, який був щонайменше в 22 рази вище, ніж у матерів, вплив на матір знаходиться в межах NOAEL, що можна порівняти з впливом на людину в терапевтичній дозі 20 мг на місяць.

У ході спеціального дослідження фертильності у мавп не спостерігалася жодного впливу на кінцеві точки оцінки фертильності у самців і самок тварин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Бонспрі показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС) з активним захворюванням, що визначається клінічними або візуальними характеристиками.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, вказаної у розділі «Склад».

Пацієнти з тяжким імунодефіцитом (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжка, активна форма інфекції до її зникнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Відоме активне злоякісне новоутворення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводилися, оскільки не очікується жодних взаємодій за участю ферментів системи цитохрому P450, інших метаболізуючих ферментів або переносників.

Імунізація

Безпека або здатність спричинити первинну або анамнестичну (вторинну) відповідь на живі імунізації живими, живими ослабленими або інактивованими вакцинами, що вводяться одночасно з офатумумабом не вивчалась. Відповідь на вакцини може бути порушеною, коли пацієнти отримують офатумумаб.



Лікування пацієнтів з тяжким імунodefіцитом

Пацієнтам з тяжким імунodefіцитом не слід приймати препарат до покращення свого стану (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування імунodeпресантів одночасно з офатумумабом, крім кортикостероїдів, не рекомендується для симптоматичного лікування рецидивів.

Вакцинація

Всі вакцинації живими або живими атенуйованими вакцинами слід проводити відповідно до рекомендацій з вакцинації щонайменше за 4 тижні до початку лікування офатумумабом і, якщо можливо, не менше ніж за 2 тижні до початку лікування офатумумабом в разі вакцинації інактивованими вакцинами.

Офатумумаб може впливати на ефективність інактивованих вакцин.

Безпечність вакцинації живими або живими атенуйованими вакцинами після прийому офатумумабу не вивчалась. Вакцинація живими або живими атенуйованими вакцинами не рекомендується під час та після припинення лікування, поки кількість В-клітин не відновиться (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). На підставі результатів досліджень фази III, середній час відновлення кількості В-клітин до нижньої межі норми (НМН, що визначається як 40 клітин/мкл) або вихідного рівня становило 24,6 тижні після припинення лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вакцинація немовлят, народжених від матерів, які отримували офатумумаб під час вагітності

Немовлятам, народженим від матерів, які отримували офатумумаб під час вагітності, не слід вводити живі або живі атенуйовані вакцини доти, поки не буде підтверджено відновлення В-клітин. Виснаження В-клітин у цих немовлят може збільшити ризик, пов'язаний з використанням живих або живих атенуйованих вакцин.

Інактивовані вакцини можуть вводитись відповідно до клінічних показань до відновлення виснаженої кількості В-клітин, однак слід розглянути можливість оцінки імунної відповіді на вакцину, включаючи консультації з кваліфікованим фахівцем, щоб визначити, чи була досягнута захисна імунна відповідь (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вміст натрію

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто вважається таким, що «не містить натрію».

Діти

Безпека та ефективність препарату Бонспрі у дітей віком від 0 до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію (методи, що призводять до менш ніж 1% випадків вагітності) під час лікування препаратом Бонспрі та протягом 6 місяців після прийому останньої дози препарату Бонспрі.

Вагітність

Наразі є обмежені дані про застосування офатумумабу вагітними жінками. Результати досліджень на тваринах свідчать про те, що офатумумаб може проникати крізь плаценту і спричиняти виснаження В-клітин у плода на основі проведених досліджень на тваринах. Тератогенність не спостерігалася у вагітних мавп після внутрішньовенного введення офатумумабу під час органогенезу.

Повідомлялося про транзиторне виснаження периферичних В-клітин і лімфоцитопенії у немовлят, народжених від матерів, які отримували інші моноклональні анти-CD20 антитіла під час вагітності. Можлива тривалість виснаження В-клітин у немовлят, які отримували офатумумабу в утробі матері, і вплив виснаження В-клітин на безпеку і ефективність вакцин невідомі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Офатумумаб можна призначати для лікування вагітних, лише коли потенційна користь для матері перевищує потенційні ризики для плода.



Щоб допомогти визначити ефекти офатумумабу у вагітних жінок, медичним працівникам рекомендується повідомляти про будь-які випадки вагітності та ускладнень, які виникають під час лікування або протягом 6 місяців після прийому останньої дози офатумумабу, місцевому представництву власника реєстраційного посвідчення, що забезпечить подальше спостереження за цими пацієнтами в рамках програми інтенсивного моніторингу результатів вагітностей (PRIM). Крім того, про всі побічні реакції, які виникли під час вагітності, необхідно повідомляти через національну систему звітності.

Годування груддю

Застосування офатумумабу жінками в період годування груддю не вивчалось. Невідомо, чи виділяється офатумумаб з грудним молоком людини. У людей виведення антитіл IgG з грудним молоком відбувається в перші кілька днів після народження і незабаром після цього знижується до низьких рівнів. Отже, не можна виключати ризик для немовляти протягом цього короткого періоду. Потім офатумумаб можна застосовувати протягом періоду годування груддю, відповідно до клінічних показань. Однак, якщо пацієнти отримували офатумумаб до останніх декількох місяців вагітності, годування груддю можна розпочати відразу після народження дитини.

Фертильність

Немає даних про вплив офатумумабу на фертильність людини.

Доклінічні дані не свідчать про потенційну небезпеку для людини відповідно до показників чоловічої і жіночої фертильності, що вивчались на мавпах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Бонспрі не чинить або чинить незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Бонспрі необхідно вводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування неврологічних захворювань.

Дози

Рекомендована доза становить 20 мг офатумумабу, що вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій таким чином:

- спочатку препарат вводять на 0, 1 та 2 тижні з наступним введенням
- один раз на місяць, починаючи з 4-го тижня.

Пропуск дози

Якщо запланована доза препарату пропущена, введення слід провести якомога швидше, не чекаючи наступної запланованої дози. Наступні дози слід вводити відповідно до встановленого режиму дозування.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (старше 55 років)

Досліджень у пацієнтів віком старше 55 років з РС не проводились. З огляду на наявні обмежені дані, корекція дози препарату пацієнтам віком старше 55 років не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Безпека та ефективність препарату Бонспрі у дітей віком від 0 до 18 років не встановлені. Дані відсутні.



Спосіб застосування

Цей лікарський засіб призначений для самостійного введення у вигляді підшкірної ін'єкції.

Найпоширенішими місцями підшкірної ін'єкції є живіт, стегно та надпліччя.

Першу ін'єкцію слід виконувати під безпосереднім наглядом медичного працівника (див. розділ «Особливості застосування»).

Більш детальна інформація про призначення препарату Бонспрі міститься в інструкції для медичного застосування.

Передозування.

Дози до 700 мг без дозообмежуючого прояву токсичності застосовувались в рамках клінічних досліджень у пацієнтів з розсіяним склерозом. У разі передозування рекомендується спостереження за пацієнтом на предмет розвитку ознак або симптомів побічних реакцій і призначення відповідного симптоматичного лікування.

Офатумумаб раніше застосовувався для лікування хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) в дозах до 2000 мг, що вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії. Офатумумаб, що вводився у вигляді підшкірної ін'єкції, не вивчався та не був схвалений для цих показань. Офатумумаб не слід застосовувати для лікування раку.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найважливіші та найпоширеніші побічні реакції включають інфекції верхніх дихальних шляхів (39,4%), системні реакції, пов'язані з ін'єкціями (20,6%), реакції в місці ін'єкції (10,9%) та інфекції сечовивідних шляхів (11,9%) (додаткову інформацію див. в розділі «Особливості застосування» та підпункті «Опис окремих побічних реакцій» нижче).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, що пов'язані з застосуванням офатумумабу про які повідомлялося в основних клінічних дослідженнях РРС, перераховані в таблиці 3 відповідно до термінології MedDRA за класами систем органів. В межах кожного класу систем органів побічні реакції розподілені за частотою, при цьому найчастіші вказуються першими. В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. Крім того, у залежності від частоти виникнення, побічні реакції були розподілені на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 3 Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці

Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Інфекції верхніх дихальних шляхів ¹ Інфекції сечовивідних шляхів ²
Часто	Герпес ротової порожнини
Системні порушення та ускладнення у місці введення	
Дуже часто	Реакції (місцеві) в місці ін'єкції
Травми, отруєння та ускладнення процедур	
Дуже часто	Реакції (системні), пов'язані з ін'єкціями
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень	
Часто	Зниження рівня імуноглобуліну М в крові

¹ Групування на рівні термінів переважного застосування призначене для визначення частоти побічних реакцій і включає такі реакції: назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, риніт, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, тонзиліт, гострий синусит, фаринготонзиліт, ларингіт, гортанний набряк, гортанний набряк, фарингіт, вірусний риніт, бактеріальний синусит, бактеріальний тонзиліт, вірусний фарингіт, вірусний тонзиліт, хронічний синусит, герпес в носі, трахеїт.

² Групування на рівні термінів переважного застосування призначене для визначення частоти побічних реакцій і включає такі реакції: інфекція сечовивідних шляхів, цистит, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, Escherichia, безсимптомна бактеріурія, бактеріурія.



Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з РРС загальна частота інфекцій і серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували офатумумаб, була подібна до такої у пацієнтів, які отримували терифлуномід (51,6% проти 52,7% і 2,5% проти 1,8%). Два пацієнта (0,2%) припинили лікування, а 11 пацієнтів (1,2%) призупинили лікування через серйозну інфекцію.

Інфекції верхніх дихальних шляхів

У цих дослідженнях у 39,4% пацієнтів, які отримували офатумумаб, відмічались інфекції верхніх дихальних шляхів в порівнянні з 37,8% пацієнтів, які отримували терифлуномід. Інфекції в основному були легко та помірно виражені, частіше відмічався назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів і грип.

Реакції, пов'язані з ін'єкціями

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з РРС пов'язані з ін'єкціями (системні) реакції відмічались у 20,6% пацієнтів, які отримували офатумумаб.

Частота реакцій, пов'язаних з ін'єкцією, була найвищою при першій ін'єкції (14,4%), значно знижувалась при наступних ін'єкціях (4,4% після другої ін'єкції, <3% після третьої ін'єкції). Реакції, пов'язані з ін'єкціями (99,8%), в основному були легко та помірно виражені. Два (0,2%) пацієнта з РС, які отримували офатумумаб, повідомили про серйозні реакції, пов'язані з ін'єкціями, але такі що не загрожують життю. Симптоми про які найчастіше повідомлялося ($\geq 2\%$) включали лихоманку, головний біль, міалгію, озноб і втому.

Реакції в місці ін'єкції

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з РРС пов'язані з ін'єкціями (місцеві) реакції відмічались у 10,9% пацієнтів, які отримували офатумумаб.

Місцеві реакції у місці введення були дуже поширеними. Реакції в місці ін'єкції були легко та помірно виражені та несерйозні. Симптоми про які найчастіше повідомлялося ($>2\%$) включали еритему, біль, свербіж і набряк.

Відхилення лабораторних показників від норми

Імуноглобуліни

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з РРС спостерігалось зниження середніх концентрацій імуноглобуліну М (IgM) (зниження на 30,9% через 48 тижнів та на 38,8% через 96 тижнів), але не відмічалось жодного зв'язку з ризиком розвитку інфекцій, включаючи серйозні інфекції.

У 14,3% пацієнтів лікування офатумумабом призводило до зниження рівня IgM, що становив нижче 0,34 г/л.

Офатумумаб асоціювався з транзиторним зниженням середніх концентрацій імуноглобуліну G (IgG) на 4,3% через 48 тижнів лікування, але зі збільшенням на 2,2% через 96 тижнів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національні системи звітування про небажані реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику (2–8 °C). Не заморожувати.

За необхідності препарат Бонспрі може зберігатися не у холодильнику одноразово протягом 7 днів при кімнатній температурі (не вище 30 °C). Якщо препарат Бонспрі не використано протягом цього періоду, його можна повернути до холодильника максимум на 7 днів.

Зберігати попередньо наповнений шприц в зовнішній упаковці для захисту від світла.



Упаковка.

по 0,4 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 попередньо наповненому шприці у лотку-блістері; по 1 або по 3 лотки-блістери в картонній коробці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

1. Новартіс Фарма ГмбХ / Novartis Pharma GmbH
2. Новартіс Фармасьютика С.А. / Novartis Farmaceutica S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8 – 10, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина / Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8 – 10, Nuernberg, Bayern, 90429, Germany
2. Ронда де Санта Марія 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Іспанія / Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

Дата останнього перегляду.

