

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

САФНЕЛО, 120 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело группы иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ), продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: анифролумаб.

Каждая шприц-ручка объемом 0,8 мл содержит 120 мг анифролумаба.

1 мл содержит 150 мг анифролумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость, практически свободная от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат САФНЕЛО показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с активной среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ) с наличием аутоантител, при недостаточном ответе на стандартную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения СКВ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата САФНЕЛО составляет 120 мг в виде подкожной инъекции один раз в неделю.

Пропуск дозы

В случае пропуска запланированного введения препарата следует ввести препарат как можно скорее. С момента введения этой дозы препарата можно начать новый график еженедельного введения препарата или же вернуться к прежнему графику еженедельного введения препарата при условии соблюдения интервала между инъекциями не менее 3 дней.

Переход между способами введения препарата

В случае перевода пациента с внутривенного на подкожное введение первую подкожную инъекцию следует выполнить примерно через 2 недели после последней внутривенной инфузии.

В случае перевода пациента с подкожного на внутривенное введение первую внутривенную инфузию следует выполнить примерно через 3–4 недели после последней подкожной инъекции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется. Информация о применении препарата у пожилых пациентов ограничена (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

По решению лечащего врача пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, может самостоятельно вводить препарат САФНЕЛО. Следует обеспечить надлежащее обучение технике подкожных инъекций.

Препарат САФНЕЛО следует вводить в виде подкожной инъекции в область бедра или живота, кроме области диаметром 5 см вокруг пупка. Если инъекцию выполняет медицинский работник или лицо, осуществляющее уход за пациентом, препарат также может быть введен в область плеча. Не следует вводить препарат в участки с покрасневшей, горячей, болезненной, шелушащейся кожей; в область гематом и уплотнений; в рубцы, участки с поврежденной или татуированной кожей, в участки с измененным цветом кожи. Если инъекции выполняются в одну и ту же область, каждую последующую инъекцию рекомендуется выполнять не ближе 3 см от места предшествующей инъекции.

Подробные инструкции по подкожному введению препарата САФНЕЛО с помощью шприц-ручки приводятся в «Руководстве по использованию шприц-ручки препарата САФНЕЛО».

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к анифролумабу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

Группы пациентов, исключенные из клинических исследований

Применение анифролумаба в комбинации с другими биологическими препаратами, в том числе, таргетными препаратами, направленными на В-лимфоциты, не изучалось. Поэтому не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами.

Применение анифролумаба у пациентов с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ или тяжелым активным волчаночным нефритом не изучалось (см. раздел 5.1).

Реакции гиперчувствительности

Были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, после введения анифролумаба (см. раздел 4.8).

В клинических исследованиях с внутривенным и подкожным введением препарата продолжительностью 52 недели серьезные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек) были зарегистрированы у 0,5 % пациентов, получавших анифролумаб.

В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности (например, анафилаксии) применение анифролумаба следует немедленно прекратить и начать соответствующую терапию.

Инфекции

Анифролумаб увеличивает риск развития инфекций дыхательных путей и опоясывающего лишая (наблюдались случаи диссеминированного опоясывающего лишая) (см. раздел 4.8). У пациентов с СКВ, также получающих иммунодепрессанты, риск развития опоясывающего лишая может быть повышен.

В контролируемых клинических исследованиях развивались серьезные инфекции (включая пневмонию), иногда – с летальным исходом, в том числе у пациентов, получавших анифролумаб.

Из-за механизма действия анифролумаб следует использовать с осторожностью у пациентов с хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или идентифицированными факторами риска инфекций. Лечение анифролумабом не следует начинать у пациентов с клинически значимой активной инфекцией, пока инфекция не разрешится, или не будет проведено адекватное лечение. Следует проинструктировать пациентов обратиться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов клинически значимой инфекции. Если у пациента развивается инфекция, или стандартная терапия не оказывает эффекта, следует пристально наблюдать за состоянием пациента и рассмотреть вариант приостановки терапии анифролумабом до разрешения инфекции.

Исследования с участием пациентов с первичным иммунодефицитом в анамнезе не проводились.

В плацебо-контролируемые клинические исследования не включались пациенты с активным или латентным туберкулезом в анамнезе, у которых не был документирован адекватный курс лечения. Перед началом лечения анифролумабом пациентов с непролеченным латентным туберкулезом следует рассмотреть целесообразность назначения противотуберкулезной терапии. Анифролумаб не следует назначать пациентам с активным туберкулезом.

Иммунизация

До начала терапии следует рассмотреть возможность завершения вакцинации в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует избегать одновременного применения живых или ослабленных вакцин у пациентов, получающих терапию анифролумабом.

Иммунный ответ на введение вакцин, исключая живые вакцины, оценивался у небольшого количества пациентов (см. раздел 4.5.).

Злокачественные новообразования

Влияние анифролумаба на возможность развития злокачественных новообразований неизвестно. Исследования с участием пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе не проводились; однако пациенты с плоскоклеточным или базальноклеточным раком кожи и раком шейки матки после полного удаления или должной терапии соответствовали критериям включения в клинические исследования при СКВ.

В клинических исследованиях с внутривенным и подкожным введением препарата

продолжительностью 52 недели злокачественные новообразования были зарегистрированы у 0,9 % пациентов, получавших анифролумаб, по сравнению с 0,6 % пациентов, получавших плацебо (показатели частоты, скорректированные по воздействию препарата: 0,95 и 0,64 на 100 пациенто-лет соответственно). Рак молочной железы и плоскоклеточный рак кожи были выявлены более чем у одного пациента, получавших анифролумаб.

У пациентов с установленными факторами риска развития или рецидива злокачественного новообразования следует учитывать индивидуальное соотношение польза-риск. Следует проявлять осторожность при решении вопроса о продолжении терапии при возникновении у пациента злокачественного новообразования.

Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности
Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует.

Сопутствующая терапия

Меры предосторожности в отношении пациентов, одновременно получающих препараты, являющиеся субстратами CYP с узким терапевтическим индексом (например, варфарин), указаны в разделе 4.5.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Ожидается, что анифролумаб не подвергается метаболизму под действием ферментов печени и не выводится почками.

Образование некоторых ферментов CYP450 подавляется повышенным уровнем определенных цитокинов при хроническом воспалении. Анифролумаб незначительно снижает уровень некоторых цитокинов; влияние на активность CYP450 неизвестно. У пациентов, одновременно получающих препараты, являющиеся субстратами CYP с узким терапевтическим индексом, когда доза подбирается индивидуально (например, варфарин), рекомендуется терапевтический мониторинг (см. раздел 4.4).

Иммунный ответ

Вакцины (за исключением живых вакцин)

Иммунный ответ на вакцину против сезонного гриппа (не являющуюся живой вакциной) был изучен у небольшого количества пациентов с СКВ от среднетяжелой до тяжелой степени в рамках исследовательского анализа. Показатели гуморального иммунного ответа на вакцину против сезонного гриппа у пациентов, получавших анифролумаб в дополнение к стандартной терапии, и пациентов, получавших стандартную терапию, были численно сопоставимы.

Живые вакцины

Одновременное применение анифролумаба с живыми или живыми ослабленными вакцинами не изучалось (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата САФНЕЛО у беременных женщин ограничены (менее 300 случаев исходов беременности).

Исследования, проведенные на животных, не позволяют сделать окончательный вывод в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Препарат САФНЕЛО не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам с детородным потенциалом, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли анифролумаб с грудным молоком. В токсикологических исследованиях в молоке яванских макак был выявлен анифролумаб (см. раздел 5.3).

Нельзя исключить риск для ребенка, получающего грудное вскармливание.

Следует оценить пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для женщины и принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении терапии препаратом САФНЕЛО.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют.

В доклинических исследованиях не было выявлено негативного влияния анифролумаба на косвенные показатели фертильности (см. раздел 5.3).

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

Препарат САФНЕЛО не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения анифролумабом на основании обобщенных данных 3 клинических плацебо-контролируемых исследований с внутривенным введением препарата и 1 клинического плацебо-контролируемого исследования с подкожным введением препарата в течение 52 недель были инфекция верхних дыхательных путей (32 %), бронхит (9,8 %), инфузионная реакция (9,4 %) и опоясывающий лишай (5,4 %). Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями были опоясывающий лишай (0,3 %) и бронхит (0,3 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в контролируемых клинических исследованиях, классифицированы по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) (см. таблицу 1). Внутри каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты, а внутри одной категории частоты – в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс MedDRA	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
	Бронхит ¹	Часто
	Опоясывающий лишай	Часто
	Инфекция дыхательных путей ¹	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	Анафилактическая реакция	Нечасто ²
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция ³	Часто

Все пациенты получали стандартную терапию.

¹ Групповые термины: инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции верхних дыхательных путей, ринофарингит, фарингит); бронхит (включая бронхит, вирусный бронхит, трахеобронхит); инфекция дыхательных путей (включая инфекцию дыхательных путей, вирусную инфекцию дыхательных путей, бактериальную инфекцию дыхательных путей).

² См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций», представленный ниже, а также раздел 4.4.

³ Применимо только к введению препарата в виде внутривенной инфузии.

Профиль безопасности при длительном применении

Пациенты, завершившие участие в исследованиях III фазы с внутривенным введением препарата TULIP 1 или TULIP 2 до 52 недели, включались в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое долгосрочное продленное исследование дополнительной продолжительностью 3 года (исследование LTE). В целом, профиль безопасности анифролумаба при длительном применении соответствовал данным исследований продолжительностью 52 недели.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

Частота реакций гиперчувствительности в контролируемых исследованиях с внутривенным и

подкожным введением препарата в течение 52 недель составила 2,2 % в группе анифролумаба и 0,5 % в группе плацебо. Реакции гиперчувствительности были преимущественно легкой или средней степени тяжести и не приводили к отмене анифролумаба.

В исследованиях с внутривенным введением препарата в течение 52 недель все реакции гиперчувствительности были зарегистрированы в период первых 6 инфузий. Один случай развития серьезной нежелательной реакции гиперчувствительности был зарегистрирован во время первой для пациента инфузии; пациент продолжил получать анифролумаб с применением лекарственных средств для премедикации при последующих инфузиях.

В программе клинических исследований СКВ случай анафилактической реакции был зарегистрирован у одного пациента; явление развилось после введения 150 мг анифролумаба и разрешилось после лечения (см. раздел 4.4).

Инфузионные реакции

Частота инфузионных реакций в контролируемых клинических исследованиях с внутривенным введением препарата в течение 52 недель составила 9,4 % в группе анифролумаба и 7,1 % в группе плацебо. Инфузионные реакции были легкой или средней степени тяжести (наиболее частыми симптомами были головная боль, тошнота, рвота, утомляемость и головокружение); серьезных нежелательных реакций и случаев прекращения терапии анифролумабом не было. Инфузионные реакции чаще всего регистрировались в начале лечения, при первой и второй инфузии, реже – при последующих инфузиях.

Инфекции дыхательных путей

Частота инфекции верхних дыхательных путей в контролируемых клинических исследованиях с внутривенным и подкожным введением препарата в течение 52 недель в группе анифролумаба составила 31,7 % в сравнении с 21,1 % в группе плацебо, бронхита – 9,8 % в сравнении с 5,2 %, инфекции дыхательных путей – 2,8 % в сравнении с 0,5%. Инфекции были преимущественно несерьезными нежелательными явлениями, легкой или средней степени тяжести и разрешались без отмены терапии анифролумабом (см. раздел 4.4).

Опоясывающий лишай

Частота случаев опоясывающего лишая в контролируемых клинических исследованиях с внутривенным введением препарата в течение 52 недель составила 5,4 % в группе анифролумаба и 1,2% в группе плацебо (см. раздел 4.4). Среднее время до начала заболевания составило 132 дня (диапазон 2–351 день).

В долгосрочном продленном исследовании с внутривенным введением препарата показатель частоты возникновения опоясывающего лишая снизился со временем.

Проявления опоясывающего лишая были представлены преимущественно локализованными кожными высыпаниями легкой или средней степени тяжести и разрешались без прекращения терапии анифролумабом. Сообщалось о случаях мультидерматомного поражения и случаях диссеминированного заболевания (включая поражение центральной нервной системы) (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

У пациентов, получавших анифролумаб в исследовании TULIP SC в течение 52 недель, распространенность антилекарственных антител (АЛА) составила 7,6% (14/185) и частота 5,1% (9/178) в группе анифролумаба, соответственно, а также 7,7% (14/182) и 6,3% (11/176) в группе плацебо соответственно. Нейтрализующие антитела не были выявлены (см. раздел 5.1).

Резюме пострегистрационных данных

В ходе пострегистрационного применения анифролумаба были выявлены нежелательные реакции, приведенные далее по тексту подраздела. Достоверно определить частоту, как правило, не представляется возможным, поскольку сообщения о таких реакциях поступают спонтанно из неопределенной по численности популяции и, таким образом, отражают частоту сообщений об этих нежелательных реакциях. Поэтому частота таких нежелательных реакций определяется как «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

- артралгия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях пациентам с СКВ внутривенно вводили препарат в дозах до 1000 мг без признаков дозолимитирующей токсичности.

Лечение

Специфического лечения в случаях передозировки анифролумаба не существует. В случае передозировки пациенту следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим наблюдением при необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG11

Механизм действия

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулина G1 каппа, которое связывается с субъединицей 1 рецептора интерферона (ИФН) типа I (IFNAR1) с высокой специфичностью и аффинностью. Это связывание подавляет передачу сигналов ИФН типа I, тем самым блокируя биологическую активность ИФН типа I. Анифролумаб также способствует интернализации IFNAR1, тем самым снижая количество IFNAR1 на поверхности клеток, доступных для сборки рецептора. Блокада рецептор-опосредованной передачи сигналов ИФН типа I ингибирует экспрессию ИФН-зависимых генов, а также последующие воспалительные и иммунологические процессы. Ингибирование ИФН типа I подавляет дифференцировку плазматических клеток и нормализует субпопуляции Т-клеток периферической крови, восстанавливая баланс между приобретенным и врожденным иммунитетом, который нарушен при СКВ.

Фармакодинамические эффекты

У взрослых пациентов с СКВ введение анифролумаба в дозах ≥ 300 мг путем внутривенной инфузии один раз в 4 недели продемонстрировало устойчивое подавление (≥ 80 %) 21 гена фармакодинамической сигнатуры ИФН типа I в крови. Эта супрессия наблюдалась, начиная с 4 недели после начала терапии, и либо поддерживалась, либо усиливалась на протяжении 52 недель лечения. После отмены анифролумаба в конце 52-недельного периода лечения в клинических исследованиях у пациентов с СКВ фармакодинамическая сигнатура ИФН типа I в образцах крови возвращалась к исходным уровням в течение 8–12 недель. При введении анифролумаба в дозе 150 мг внутривенно было показано подавление сигнатуры гена на < 20 % в начале лечения, достигавшее максимума < 60 % к концу периода лечения.

У пациентов с СКВ с наличием антител к нативной двухцепочечной ДНК (анти-дсДНК) исходно терапия анифролумабом в дозе 300 мг внутривенно один раз в 4 недели и 120 мг подкожно один раз в неделю в течение 52 недель привела к количественному снижению уровня анти-дсДНК.

У пациентов с исходно низкими уровнями компонентов системы комплемента (C3 и C4) после 52 недель терапии анифролумабом наблюдалось повышение уровней компонентов системы комплемента.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование TULIP SC (D3465C00001)

Клиническую эффективность и безопасность анифролумаба при подкожном введении оценивали в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого

платцебо-контролируемого исследования III фазы с 52-недельным периодом терапии у пациентов с СКВ, диагностированной в соответствии с критериями классификации Американской коллегии ревматологов, пересмотренными в 1997 г. (исследование TULIP SC). Все пациенты были в возрасте ≥ 18 лет и со среднетяжелой или тяжелой СКВ, с индексом активности СКВ 2000 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K) ≥ 6 баллов, органическим поражением на основании оценки Британской группы по изучению системной красной волчанки (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) и индексом общей оценки врача (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 1 , несмотря на стандартную терапию СКВ, исходно состоявшую из одного препарата или любой комбинации пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), противомаларийных препаратов и/или иммунодепрессантов. За исключением перорального ГКС (преднизона или его эквивалента), снижение дозы которого было предусмотрено протоколом, пациенты во время участия в клиническом исследовании продолжали получать препараты стандартной терапии СКВ в стабильных дозах. В исследование не включались пациенты с тяжелым активным волчаночным нефритом и пациенты с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали анифролумаб в дозе 120 мг или плацебо в виде подкожной инъекции один раз в неделю.

В исследовании TULIP SC было рандомизировано 367 пациентов. Из них 92 % пациентов были женского пола, 74 % – представителями европеоидной расы, 9 % – представителями монголоидной расы и 5 % – представителями негроидной расы/афроамериканцами. Средний возраст составил 43 года (диапазон от 18 до 70 лет). Пациенты с высокой исходной активностью заболевания (оценка SLEDAI-2K ≥ 10) составили 67 %, у 42 % пациентов отмечалось тяжелое поражение (BILAG A), по крайней мере, в 1 системе органов, а у 55 % – среднетяжелое поражение (BILAG B), по крайней мере, в 2 системах органов. Исходно наиболее часто отмечалось поражение (BILAG A или B) опорно-двигательного аппарата (95 %), кожного покрова и слизистых оболочек (92 %), в 1 % случаев наблюдалось вовлечение дыхательной и сердечно-сосудистой систем и в 4 % – почек.

При включении в исследование 95 % пациентов были серопозитивными в отношении антиядерных антител, 41 % в отношении анти-дсДНК; у 34 % был снижен уровень С3, а 23 % – уровень С4. Стандартная терапия СКВ включала пероральные ГКС (82 %; средняя доза преднизона или его эквивалента составила 8,0 мг); иммунодепрессанты (55 %) и противомаларийные препараты (82 %). В течение 8–40 недель пациентам, исходно получавшим пероральный ГКС в дозе ≥ 10 мг/сутки, требовалось снизить дозу до $\leq 7,5$ мг/сутки, если только не наблюдалось ухудшения активности заболевания.

Рандомизация была стратифицирована по исходной оценке SLEDAI-2K (< 10 или ≥ 10), суточной дозе перорального ГКС в 1 день исследования (< 10 мг/сутки или ≥ 10 мг/сутки преднизона или его эквивалента) и результату определения фармакодинамической сигнатуры гена ИФН типа I в крови (высокое или низкое содержание).

Промежуточный анализ, предусмотренный протоколом и выполненный в соответствии с

заранее определенными процедурами тестирования, проводился после того, как первые 220 рандомизированных пациентов завершили 52-ю неделю или прекратили участие в исследовании. Первичной конечной точкой было снижение общей активности заболевания на 52-й неделе, оцененное по ответу по BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment). Промежуточный анализ продемонстрировал статистически достоверное и клинически значимое снижение общей активности заболевания при подкожном введении анифролумаба 120 мг по сравнению с плацебо. В итоговом анализе (N = 367) частота ответа по BICLA была сопоставима с результатами промежуточного анализа.

Таблица 2. Сравнительное изменение активности СКВ (ответ по BICLA) на 52 неделе лечения

	Анифролумаб 120 мг один раз в неделю	Плацебо
Ответ по BICLA		
Частота ответа на лечение, % (n/N) ¹	59,4 (65/109)	43,9 (49/111)
Различие в % (95 % ДИ)	15,5 (2,3; 28,6) p = 0,0211	
<u>Компоненты ответа по BICLA:</u>		
Улучшение по BILAG, n (%)	65 (59,5)	49 (44,1)
Отсутствие ухудшения по SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,3)	80 (71,6)
Отсутствие ухудшения по PGA, n (%)	81 (74,4)	82 (73,7)

¹ Пациенты, прекратившие лечение или принимавшие препараты ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пределов, считались не ответившими на лечение.

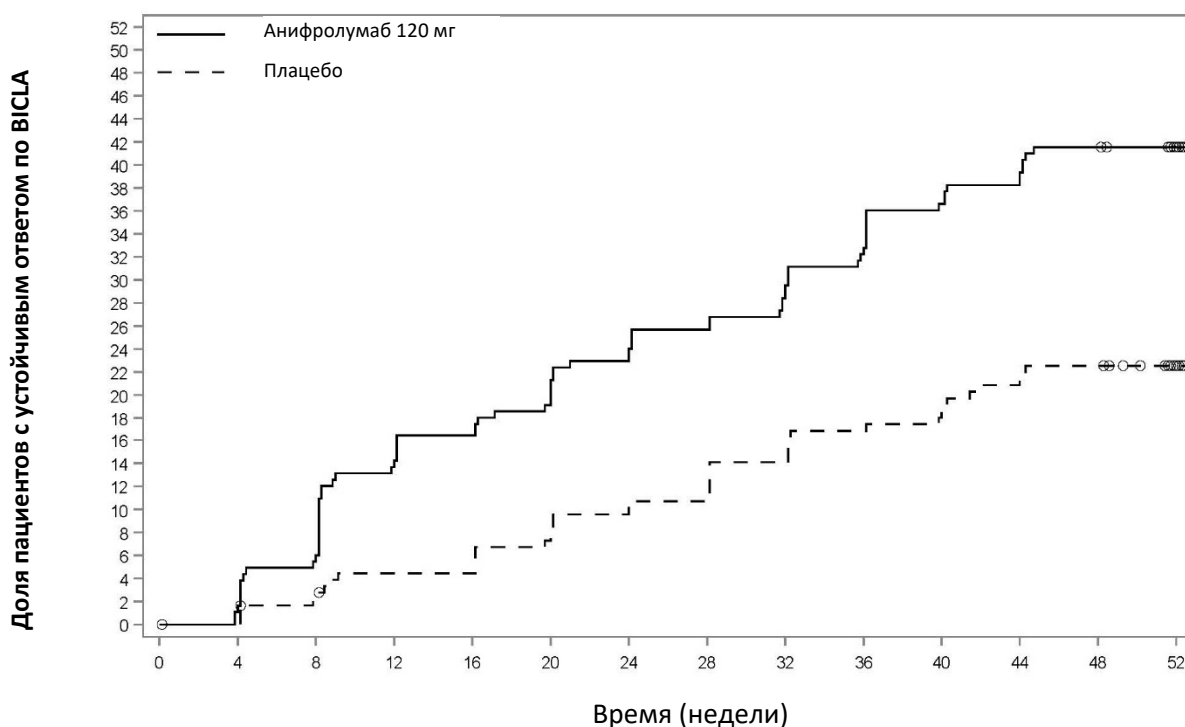
Доля пациентов, прекративших исследуемую терапию в ходе 52-недельного двойного слепого периода, была незначительно ниже в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо (18,5 % для анифролумаба и 23,0 % для плацебо соответственно). Аналогично, доля пациентов, выбывших из исследования до перехода в открытый период, была незначительно ниже в группе анифролумаба по сравнению с плацебо (17,4 % и 23,0 % в группах анифролумаба и плацебо соответственно).

Ключевые вторичные конечные точки были формально протестированы при итоговом анализе (N = 367). По сравнению с плацебо, значительно большая доля пациентов, получавших лечение анифролумабом, достигла ответа по BICLA на 52-й неделе при сохранении низкой или сниженной дозы ГКС. Частота ответа составила 56,2 % в группе анифролумаба и 34,0 % в группе плацебо (различие 22,3 % [95 % ДИ 12,3, 32,2], p-значение < 0,0001). Определение низкой или сниженной дозы ГКС у пациентов с ответом зависело от исходной дозы ГКС:

- если исходная доза ГКС составляла ≥ 10 мг/сутки, в соответствии с протоколом к 40-й неделе дозу требовалось снизить до $\leq 7,5$ мг/сутки с ее сохранением до 52-й недели;
- если исходная доза ГКС составляла < 10 мг/сутки, в соответствии с протоколом к 40-й неделе доза не должна была превышать исходную дозу, без ее увеличения с 40-й недели по 52-ю неделю.

Лечение анифролумабом значительно сократило время до начала устойчивого ответа по BICLA (отношение рисков = 2,16 [95 % ДИ 1,48, 3,20], p -значение $< 0,0001$). Ответ по BICLA считался устойчивым, если он подтверждался как минимум на 3 последовательных визитах до 52-й недели включительно (т.е., как минимум с 44-й недели). В группе анифролумаба 41,5 % (76/184) пациентов достигли устойчивого ответа по BICLA по сравнению с 22,6 % (40/183) в группе плацебо. Пациенты, получавшие лечение анифролумабом, имели приблизительно в два раза выше вероятность достижения устойчивого ответа по BICLA по сравнению с пациентами группы плацебо; различия между группами терапии стали очевидными приблизительно с 8-й недели (Рисунок 1).

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для времени до достижения устойчивого ответа по BICLA в исследовании TULIP SC



Анифролумаб 120 мг N=	184	181	173	158	153	148	141	136	131	124	116	113	107	97
Плацебо N=	183	181	176	169	169	164	160	158	152	147	145	140	137	121

Время до первого обострения было численно увеличено у пациентов, получавших анифролумаб, по сравнению с плацебо (отношение рисков = 0,76 [95 % ДИ 0,55, 1,03], $p = 0,0798$). Обострения СКВ определялись как тяжелое поражение (BILAG A) в одной или более вновь вовлеченной системе органов, или среднетяжелое поражение (BILAG B) в 2 или более новых системах органов по сравнению с предыдущим визитом.

В течение 52-недельного периода терапии доля пациентов с как минимум одним обострением составила 40,9 % (74/184) в группе анифролумаба и 48,5 % (87/183) в группе плацебо. Терапия анифролумабом привела к 22 % снижению годовой частоты обострений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (годовая частота 0,60 в группе анифролумаба и 0,76 в группе плацебо; отношение частот 0,78, 95 % ДИ 0,57, 1,08).

Номинально значимо более высокая доля пациентов с исходным применением ГКС ≥ 10 мг/сутки, получавших анифролумаб 120 мг подкожно в дополнение к стандартной терапии, достигла дозы ГКС $\leq 7,5$ мг/сутки на 40-й неделе, которая поддерживалась до 52-й недели, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в дополнение к стандартной терапии (65 из 91 по сравнению с 43 из 85 для анифролумаба против плацебо; скорректированная частота ответа 71,4 % против 50,4 %; разность 21,0 %, 95 % ДИ 7,2, 34,8; номинальное значение $p=0,0029$).

При итоговом анализе оценивались доли пациентов, достигших ответа по критериям Определения ремиссии при СКВ (DORIS) и Состояния низкой активности волчанки (LLDAS) в заранее определенных исследовательских конечных точках. Доля пациентов, достигших ответа по критериям DORIS на 52-й неделе, составила 29,0 % для анифролумаба по сравнению с 14,7 % для плацебо (разность 14,2 % [95 % ДИ 5,6, 22,8]). Доля пациентов, достигших ответа по критериям LLDAS на 52-й неделе, составила 40,1 % для анифролумаба по сравнению с 26,0 % для плацебо (разность 14,1 % [95 % ДИ 4,6, 23,6]).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства анифролумаба изучались у взрослых пациентов с СКВ после внутривенного введения в дозах от 100 до 1000 мг один раз в 4 недели и подкожного введения в дозе 120 мг один раз в неделю, а также у здоровых добровольцев после однократного внутривенного и подкожного введения.

В диапазоне доз от 100 мг до 1000 мг фармакокинетика анифролумаба нелинейная. Экспозиция снижалась быстрее при дозах менее 300 мг каждые 4 недели (рекомендуемая доза препарата для внутривенного введения).

Абсорбция

Биодоступность анифролумаба при подкожном введении составила приблизительно 73 %. Равновесное состояние при подкожном введении препарата достигалось примерно через 16 недель. Расчетное среднее значение максимальной сывороточной концентрации (C_{max}) в равновесном состоянии составило 63,7 мкг/мл.

Распределение

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, расчетные центральный и периферический объемы распределения анифролумаба составляли 3,46 л и 1,70 л, соответственно, для пациента с массой тела 68 кг.

Биотрансформация

Анифролумаб является белком, поэтому специфические исследования его метаболизма не проводились.

Анифролумаб выводится IFNAR-опосредованным путем, и предполагается, что анифролумаб расщепляется в ретикулоэндотелиальной системе до низкомолекулярных пептидов и отдельных аминокислот протеолитическими ферментами, широко представленными в организме.

Элиминация

Из-за насыщения IFNAR1-опосредованного клиренса при более высоких дозах увеличение экспозиции зависит от дозы сверхлинейно.

Расчетный типичный системный клиренс (CL), полученный при моделировании популяционной фармакокинетики, составил 0,146 л/сутки. При долгосрочном наблюдении было установлено, что клиренс анифролумаба был стабильным в период со 2 по 4 годы лечения.

По данным популяционного фармакокинетического анализа, концентрации анифролумаба в сыворотке крови были ниже определяемых у большинства пациентов (95 %) приблизительно через 16 недель после введения последней дозы анифролумаба, если препарат вводился в течение одного года.

Особые группы пациентов

Не было выявлено клинически значимых различий системного клиренса, требующих коррекции дозы, в зависимости от возраста, расовой или этнической принадлежности, региона, пола, интерферонового статуса или массы тела.

Лица пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст (от 18 до 70 лет) не влиял на клиренс анифролумаба; массив данных для оценки популяционной фармакокинетики включал 33 (3 %) пациента в возрасте ≥ 65 лет.

Почечная недостаточность

Специальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции почек на фармакокинетические параметры анифролумаба не проводилось. По данным популяционного фармакокинетического анализа, клиренс анифролумаба был сопоставим у пациентов с СКВ со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) легкой (60–89 мл/мин/1,73 м²) и средней степени тяжести (30–59 мл/мин/1,73 м²), и у пациентов с нормальной функцией почек (≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Пациенты с СКВ со снижением pСКФ тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности (< 30 мл/мин/1,73 м²) не включались в клинические исследования; анифролумаб не выводится почками.

Пациенты с соотношением белок/креатинин в моче > 2 мг/мг не включались в клинические исследования. На основании популяционного фармакокинетического анализа повышенное соотношение белок/креатинин в моче не оказывало значительного влияния на клиренс

анифролумаба.

Печеночная недостаточность

Специальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции печени на фармакокинетические параметры анифролумаба не проводилось.

Как моноклональное антитело IgG1 анифролумаб, в основном, выводится путем катаболизма и, как ожидается, не подвергается метаболизму с участием ферментов печени, и поэтому такие изменения функции печени вряд ли влияют на выведение анифролумаба. На основании популяционного фармакокинетического анализа исходные показатели биомаркеров функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,0 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и общий билирубин) не оказали клинически значимого влияния на клиренс анифролумаба.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

По данным популяционного фармакокинетического анализа, совместный прием пероральных ГКС, противомаларийных препаратов, иммунодепрессантов (включая азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторов гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) существенно не влиял на параметры фармакокинетики анифролумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные

По данным доклинических исследований, полученным в стандартных исследованиях фармакологической безопасности или исследованиях токсичности повторных доз у яванских макак, не было выявлено особой опасности для человека.

Мутагенность и канцерогенность

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились.

В моделях блокады IFNAR1 на грызунах был отмечен повышенный канцерогенный потенциал. Клиническая значимость данных результатов неизвестна.

Репродуктивная токсичность

Эмбриофетальная токсичность

В исследовании пре- и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, была отмечена повышенная частота потери эмбриона и плода; частота данных результатов была в пределах исторических контрольных значений и не была статистически значимой. Значимость данных результатов для человека неизвестна. При экспозиции (площадь под фармакокинетической кривой, AUC), примерно в 28 раз превышающей экспозицию у человека при применении максимальной рекомендованной дозы, последствий для матери или постнатального развития не наблюдалось. На основании имеющихся данных нельзя

исключить потенциальное влияние анифролумаба на зачатие и имплантацию.

Фертильность

Влияние на мужскую и женскую фертильность непосредственно в исследованиях на животных не оценивалось. В 9-месячном исследовании с введением повторных доз не было выявлено нежелательных эффектов анифролумаба в отношении косвенных показателей мужской или женской фертильности на основании параметров анализа спермы, стадий сперматогенеза, менструального цикла, массы органов и гистопатологических данных при изучении репродуктивных органов яванских макак при экспозиции (AUC), превышавшей таковую у человека при применении максимальной рекомендованной дозы для внутривенного введения примерно в 58 раз, для подкожного введения один раз в неделю –примерно в 52 раза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-лизина гидрохлорид

α, α -трегалозы дигидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Временное хранение

При необходимости препарат в невскрытой картонной пачке можно хранить при комнатной температуре (от 20 до 25 °C) до 7 дней. После извлечения из холодильника и достижения комнатной температуры (от 20 до 25 °C) препарат необходимо использовать в течение 7 дней или утилизировать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °C, в оригинальной упаковке (пачке картонной) для того, чтобы защитить от света. Не замораживать.

Условия хранения препарата после извлечения из холодильника см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 0,8 мл в стеклянный шприц (тип I) с иглой, защитным колпачком для иглы и ограничителем хода поршня. Предварительно заполненный шприц, встроенный в шприц-ручку, состоящую из блока привода и блока для шприца. По 1 шприц-ручке с листком-вкладышем и руководством по использованию шприц-ручки в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Шприц-ручка препарата САФНЕЛО предназначена только для однократного применения.

1. Достаньте картонную пачку с препаратом из холодильника и оставьте препарат САФНЕЛО на 60 минут для достижения комнатной температуры.
2. Перед применением проведите визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Препарат САФНЕЛО представляет собой жидкость от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета. Если жидкость мутная, ее цвет изменен, или отмечаются видимые механические включения, утилизируйте шприц-ручку.
3. Детальные инструкции по подготовке и введению препарата САФНЕЛО в шприц-ручке приводятся в «Руководстве по использованию шприц-ручки препарата САФНЕЛО».

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: МАН_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата САФНЕЛО доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.