

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.12.2021 № 2846
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. Моноклональні антитіла. Офатумумаб. Код АТХ L04A G12.

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 в дозі 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 40 клітин/мкл) тільки через два тижні після початку лікування. Перед початком підтримуючої фази, починаючи з 4-го 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 вищого 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, посилені гадолінієм, в T1-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, посилені гадолінієм, в T1-зваженому режимі і щорічну частоту нових або збільшених уражень в T2-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 підтвердженого 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.

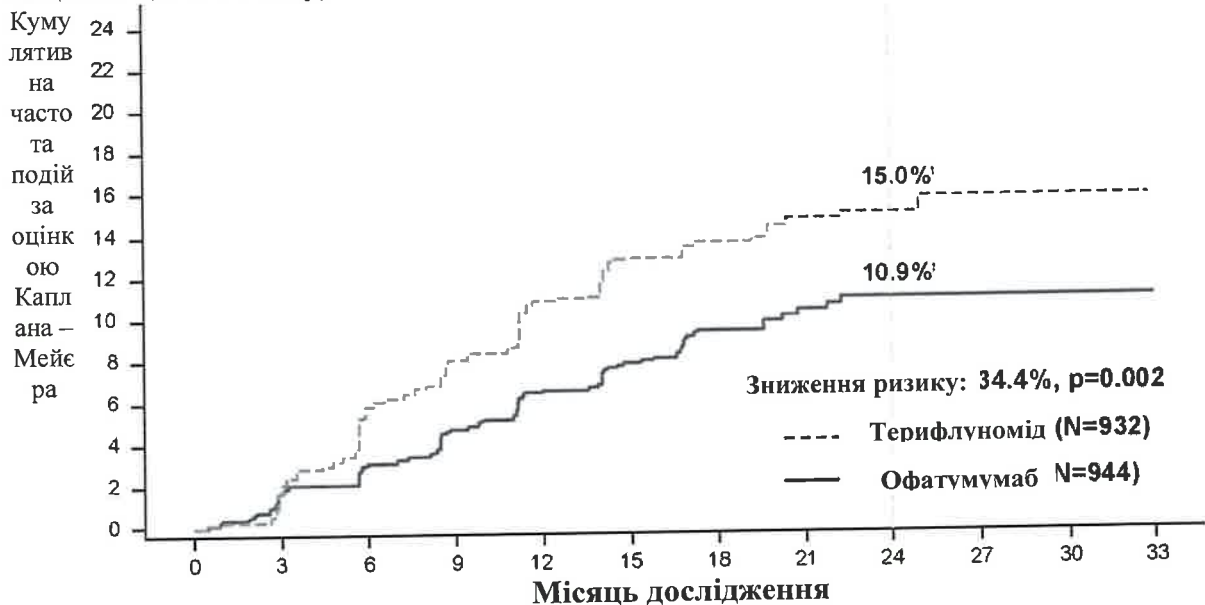
Таблиця 2 Огляд основних результатів досліджень фази III щодо РРС

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 14 мг
Кінцеві точки в окремих дослідженнях				
Річна частота рецидивів (ARR) (первинна кінцева точка) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Зниження частоти	50,5% (p<0,001)		58,5% (p<0,001)	



Середня кількість уражень на зображеннях МРТ, посиленних гадолінієм, в Т1-зваженому режимі	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
	97,5% (p<0,001)		93,8% (p<0,001)	
Відносне зниження	97,5% (p<0,001)		93,8% (p<0,001)	
Кількість нових або збільшених уражень в Т2-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	10,9% пацієнтів в групі офатумумабу порівняно з 15,0% пацієнтів в групі терифлуноміду			
Зниження ризику	34,4% (p=0,002)			
Кількість пацієнтів з підтвердженим прогресуванням ознак інвалідності через 6 місяців, у % ²	8,1% пацієнтів в групі офатумумабу порівняно з 12,0% пацієнтів в групі терифлуноміду			
Зниження ризику	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 перспективно 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	49	0	0
Терифлуномід	932	901	841	804	756	718	478	298	146	0	0	0

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



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 спостерігалось 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 імунізацію живими, живими ослабленими або інактивованими вакцинами під час лікування офатумумабом не вивчалась. Відповідь на вакцини може бути порушена, коли В-клітини



виснажені. Пацієнтам рекомендується завершити імунізацію перед початком лікування офатумумабом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші муносупресивна або імуномодулююча терапія

Слід пам'ятати про ризик адитивних ефектів з боку імунної системи при супутньому застосуванні імуносупресивних препаратів одночасно з офатумумабом.

Якщо терапію офатумумабом розпочати після іншої імуносупресивної терапії з тривалим впливом на імунну систему або розпочати іншу імуносупресивну терапію з тривалим впливом на імунну систему після прийому офатумумабу, слід враховувати тривалість і механізм дії цих лікарських засобів у зв'язку з можливими адитивними імуносупресивними ефектами (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливості застосування.

Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів назву та номер серії застосованого лікарського засобу потрібно чітко записувати.

Реакції, пов'язані з ін'єкціями

Пацієнтів слід попередити про можливий розвиток системних реакцій, пов'язаних з ін'єкціями (СРП), загалом протягом 24 годин і в основному після першої ін'єкції (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях РРС, включають лихоманку, головний біль, міалгію, озноб, втому, і переважно (99,8%) були легкого та помірного ступеня тяжкості. У клінічних дослідженнях РРС не повідомлялося про жодних небезпечних для життя системних реакцій, пов'язаних з ін'єкціями (див. розділ «Побічні реакції»).

Додаткові СРП, про які повідомлялося в постмаркетинговому періоді, включають висип, кропив'янку, задишку та ангіоневротичний набряк (наприклад, набряк язика, глотки або гортані), а також рідкісні випадки, про які повідомлялося як про анафілаксію. Хоча деякі випадки були серйозними та призвели до припинення лікування офатумумабом, також були серйозні випадки, коли пацієнти змогли продовжувати лікування офатумумабом без подальших інцидентів.

Деякі симптоми СРП можуть бути клінічно невідрізненими від гострих реакцій гіперчутливості 1 типу (опосередкованих IgE). Реакція гіперчутливості може виникнути під час будь-якої ін'єкції, хоча зазвичай вона не проявляється під час першої ін'єкції. При наступних ін'єкціях більш важкі симптоми, ніж ті, що спостерігалися раніше, або нові важкі симптоми повинні спонукати до розгляду потенційної реакції гіперчутливості. Пацієнтам з відомою IgE-опосередкованою гіперчутливістю до офатумумабу не слід лікуватися офатумумабом (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях РРС спостерігалася лише обмежена користь від премедикації стероїдами. У разі виникнення реакцій, пов'язаних з ін'єкціями, їх можна контролювати за допомогою симптоматичного лікування. Тому премедикація не потрібна.

Симптоми реакцій (місцевих) в місці ін'єкції, які спостерігались в клінічних випробуваннях, включали еритему, набряк, свербіж та біль (див. розділ «Побічні реакції»).

Першу ін'єкцію слід виконувати під безпосереднім наглядом належним чином навченого медичного працівника (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфекції

Перед початком лікування рекомендується оцінити стан імунної системи пацієнтів.

З огляду на механізм дії і наявний клінічний досвід, офатумумаб може підвищувати ризик розвитку інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Прийом офатумумабу слід відкласти у пацієнтів з активною формою інфекції до її повного зникнення.

Офатумумаб не слід застосовувати пацієнтам з тяжким імунодефіцитом (наприклад, значною нейтропенією або лімфопенією).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Оскільки у пацієнтів, які отримували лікування анти-CD20 моноклональними антитілами, інші методи лікування РС та офатумумаб в значно більш високих дозах для лікування тракту, спостерігалися випадки інфікування вірусом Джона Каннінгема (JC), що призводило до розвитку



прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), тому лікарі мають уважно стежити за наявністю в анамнезі ПМЛ і будь-яких клінічних симптомів або результатів МРТ, які можуть вказувати на наявність ПМЛ. При підозрі на ПМЛ лікування офатумумабом слід припинити до повного виключення ПМЛ.

Реактивація гепатиту В

У пацієнтів, які отримують лікування анти-CD20 моноклональними антитілами, може спостерігатися реактивація вірусу гепатиту В, яка у деяких випадках може призвести до блискавичного гепатиту, печінкової недостатності та смерті.

Пацієнтам з активним гепатитом В не слід приймати офатумумаб. Перед початком лікування всіх пацієнтів слід обстежити на наявність гепатиту В. Щонайменше, скринінг має включати тестування на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) і антитіла до ядерного антигену HBV (HBcAb). Ці тести можуть бути доповнені іншими відповідними маркерами відповідно до місцевих рекомендацій. Пацієнти із позитивними серологічними тестами на гепатит В (HBsAg або HBcAb) повинні проконсультуватися із гепатологом, перш ніж починати лікування, окрім того, за ними необхідно ретельно спостерігати та лікувати згідно з медичними стандартами, щоб не допустити реактивації гепатиту В.

Лікування пацієнтів з тяжким імунодефіцитом

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

Застосування імунодепресантів 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 зазнали впливу 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 вивчалися 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 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 а також із постмаркетингового досвіду, 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 ($< 1/10000$) і невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).



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
Розлади імунної системи	
Невідомо	Реакції гіперчутливості ³
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
<p>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, стрептококовий фарингіт, вірусний риніт, бактеріальний синусит, бактеріальний тонзиліт, вірусний фарингіт, вірусний тонзиліт, хронічний синусит, герпес в носі, трахеїт.</p> <p>² Групування на рівні термінів переважного застосування призначене для визначення частоти побічних реакцій і включає такі реакції: інфекція сечовивідних шляхів, цистит, інфекція сечовивідних шляхів, спричинена Escherichia, безсимптомна бактеріурія, бактеріурія.</p> <p>³ Повідомлялося під час постмаркетингового досвіду (див. розділ «Особливості застосування»).</p>	

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 (>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 °С). Не заморожувати.

За необхідності препарат Бонспрі може зберігатися не у холодильнику одноразово протягом 7 днів при кімнатній температурі (не вище 30 °С). Якщо препарат Бонспрі не використати 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. *11.09.2025*

