

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 ж. «01» шілде
№ N030001, N030000 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

▼ Дәрілік препаратқа қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторинг өткізіледі. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауын өтінеміз (қолданылатын жағдайда).

Саудалық атауы

Бенлиста

Халықаралық патенттелмеген атауы

Белимумаб

Дәрілік түрі, дозасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 120 мг және 400 мг

Фармакотерапиялық тобы

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Белумумумаб
АТХ коды L04AA26

Қолданылуы

Бенлиста препараты 5 жастан бастап және одан асқан жүйелі қызыл жегімен (ЖҚЖ) зардап шегетін пациенттерге, стандартты емнің жүргізілуіне қарамастан аурудың белсенділігі жоғары дәрежеде (мысалы, анти-дсДНҚ тестінің оң нәтижесі және комплемент мөлшері төмен) аутоантиденелер бар кезде қосымша ем ретінде тағайындалады.

Қолданудың басталуына дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Белсенді затқа немесе «Дәрілік препараттың құрамы» бөлімінде тізбеленген кез-келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін енгізілетін препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі керек.

Бенлиста препараты ересектер мен балалар жасындағы пациенттердің келесі топтарында зерттелген жоқ және мына жағдайларда қолдану ұсынылмайды:

- белсенді фазадағы этиологиясы қызыл жегілік орталық жүйке жүйесінің қатты зақымдануы
- белсенді қызыл жегілік нефрит (5.1 бөлімін қараңыз)
- АИТВ
- бұрын ауырған немесе ағымдағы сәтте дамып келе жатқан В немесе С гепатиті
- гипогаммаглобулинемия (IgG <400 мг/дл) немесе IgA тапшылығы (IgA <10 мг/дл)
- негізгі ағзаларды трансплантациялаудан немесе гемопоэздік дің жасушаларын/сүйек кемігін немесе бүйректерін трансплантациялаудан кейін.

В жасушаларының белсенділігін басатын препараттармен немесе циклофосфамидті қатар қолдану

Бенлистаны В-жасушаларының белсенділігін мақсатты түрде басатын басқа препараттармен немесе венаішілік циклофосфамидпен бір мезгілде қолдану зерттелмеген. Бенлиста препаратын В-жасушалар белсенділігін басатын басқа препараттармен, немесе циклофосфамидпен бір мезгілде емдегенде сақтық шарасын қадағалау керек.

Препаратты қолдануға байланысты реакциялар және аса жоғары сезімталдық

Бенлиста препаратын енгізу аса жоғары сезімталдық реакциялары және инфузиялық реакциялар дамуына әкеледі, олар ауыр болуы және өлімге әкеп соғуына себепкер болуы мүмкін. Егер ауыр реакция дамыған жағдайда, Бенлиста препаратын енгізуді уақытша тоқтатып, тиісті дәрі-дәрмекпен емдеу тағайындау қажет. Аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуның ең үлкен қаупі алғашқы екі инфузиямен байланысты; дегенмен, әр инфузия кезінде бұл қауіпті ескеру қажет. Дәрілік препараттарға

көптеген аллергиясы бар немесе аса жоғары сезімталдыққа ие пациенттерде жоғары қауіп болуы мүмкін.

Бенлиста препараты инфузиясы алдында қызу түсіретін дәріні қолданумен немесе онсыз ішуге арналған антигистаминдік дәріні қабылдаумен премедикация жасауға болады. Алайда премедикация жүргізген кезде реакцияның ауырлығы мен даму жиілігінің төмендеуіне кепілдік беретін нақты деректер жоқ.

Клиникалық зерттеулер деректері бойынша, препаратты енгізумен байланысты күрделі инфузиялық реакциялар және анафилаксиялық реакция, брадикардия, гипотензия, ангионевроздық ісіну және енгізу сияқты аса жоғары сезімталдық реакциялары шамамен 0,9% пациенттерде дамыды.

Препаратты енгізуге байланысты реакциялар алғашқы екі инфузияны жүргізу кезінде жиі дамыды және әрбір кейінгі инфузияларда төмендеу үрдісі байқалды. Пациенттерде инфузиядан бірнеше сағат өткен соң жедел жоғары сезімталдық белгілері пайда болатындығы туралы хабарланды. Симптомдарды алғашқы емдеуден кейін клиникалық маңызды реакциялардың қайталануы байқалды. Демек, Бенлиста препаратын енгізу жоғарыда көрсетілген реакциялар пайда болған жағдайда жедел көмек көрсету үшін барлық қажеттілік болған жағдайда жүргізілуі керек. Кейіннен болатын реакцияның ықтимал дамуын ескере отырып, пациенттер, кем дегенде, алғашқы 2 инфузия кейін ұзақ уақыт (бірнеше сағат бойы) дәрігердің бақылануында болуы керек. Пациенттер инфузия жүргізілген күні немесе одан бірнеше күн өткеннен кейін аса жоғары сезімталдық реакцияларының ықтимал дамуы, олардың потенциалды белгілері мен симптомдары, сондай-ақ қайталану мүмкіндігі туралы хабарлануы тиіс.

Пациенттер көрсетілген симптомдардың кез келгенін бастан кешірген жағдайда дәрігерге дереу қаралу қажеттілігі туралы білуі тиіс. Бенлиста препаратын енгізген сайын, пациент Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен қамтамасыз етілуі тиіс.

Сонымен қатар, бөртпе, жүрек айну, шаршау, миалгия, бас ауыру, бет аймағының ісінуі секілді баяу жүретін жеделге жуық жоғары сезімталдық реакциялар байқалды.

Инфекциялар

Белимумабтың әсер ету механизмі ересектерде және қызыл жегімен ауыратын балаларда инфекцияның даму қаупін, оның ішінде оппортунистік инфекциялар қаупін жоғарылатуы мүмкін, ал кішкентай жастағы балалар жоғары қауіпке ұшырауы мүмкін.

Дәрігерлер анамнезінде қайталанатын инфекциялары бар немесе күрделі немесе созылмалы инфекциялары бар пациенттерге Бенлиста препаратын тағайындау мүмкіндігін қарастырған кезде сақ болуы тиіс. Бенлиста препаратымен емдеу кезінде инфекция дамығаны бақыланған пациенттерді мұқият қадағалау керек және инфекция толық жойылғанға дейін белимумабты қоса, иммунодепрессанттармен емді тоқтату қажеттігін қарастыру керек. Белсенді немесе латентті туберкулезі бар пациенттердегі Бенлиста препаратын пайдалануға байланысты қауіп белгісіз.

Депрессия және суицидтік ойлар

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде Бенлиста препаратын вена ішіне және тері астына қабылдаған пациенттерде психикалық бұзылулар (депрессия, суицидтік ойлар мен мінез-құлық, соның ішінде өзіне-өзі қол жұмсауды қоса) жиі байқалды. Бенлиста препаратын тағайындаудың алдында дәрігерлер депрессия және өзіне-өзі қол жұмсау қаупін бағалауы тиіс, пациенттің ауру тарихын, оның ағымдағы психиатриялық статусын назарға ала отырып, және емдеу кезінде пациенттерді бақылауды жалғастыру керек. Дәрігерлер пациенттерге (және қажет болған жағдайда, оларға күтім жасайтын адамдарға) жаңа психиатриялық симптомдар туындаған немесе нашарлаған кезде медициналық көмекке жүгінуге кеңес беруі тиіс. Осындай симптомдарды бастан кешірген пациенттерді емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру қажет.

Үдемелі мультишоқты лейкоэнцефалопатия

Бенлиста препаратын қабылдаған ЖКЖ ауруы бар пациенттерде үдемелі мультишоқты лейкоэнцефалопатия даму жағдайлары анықталған. Дәрігерлер әсіресе пациенттер байқамай қалуы мүмкін ҮМЛ-ге қатысты симптомдарға (мысалы, когнитивті, неврологиялық немесе психиатриялық симптомдар немесе белгілер) баса назар аударуы тиіс. Пациенттерді көрсетілген жаңа симптомдардың немесе белгілердің кез келгенінің болуына, сондай-ақ олардың нашарлауына бақылау жүргізілуге тиіс, осындай симптомдар немесе белгілер пайда болған кезде неврологқа жүгіну және ҮМЛ диагностикасының тиісті шараларын қарастыру қажет. ҮМЛ-ге күдіктенген кезде препаратты бұдан әрі қабылдау ҮМЛ диагнозын қойылғанын–қойылмағанын анықтағанға дейін тоқтатылуы тиіс.

Иммунизациялау

Бенлиста препаратымен емдеуге дейін 30 күн бұрын және онымен емдеу кезінде тірі вакциналармен вакцинация жасауға болмайды, өйткені осындай біріктірілімнің клиникалық қауіпсіздігі анықталған жоқ. Бенлиста

препаратын алатын пациенттерге вакцинация жүргізілген тұлғалардан инфекцияның салдарлы берілуі жөнінде деректер жоқ.

Өзінің әсер ету механизміне байланысты Бенлиста препараты иммунизацияға берілетін жауапты бұзуы мүмкін. Алайда, 23-валентті пневмоккты вакцинаға жауапты бағалау бойынша аздаған зерттеу деректері бойынша әртүрлі серотиптерге жалпы иммундық жауаптар вакцинация кезінде стандартты иммуносупрессивті ем қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Бенлиста препаратын қабылдаған ЖҚЖ зардап шегетін пациенттерде ұқсас болды. Басқа вакциналарға жауап реакциясын анықтауға қорытынды жасау үшін деректер жеткіліксіз.

Аздаған мәліметтер Бенлиста препаратының Бенлиста препаратын қабылдағанға дейін иммунизацияға қарсы қорғаныс иммундық реакциясын сақтау қабілетіне айтарлықтай әсер етпейтіндігін болжауға мүмкіндік берді. Зерттеу нәтижесінде бұрын сіреспеге, пневмококкқа немесе тұмауға қарсы вакцинация алған пациенттердің шағын тобы Бенлиста препаратымен емдеуден кейін қорғаныш титрлерін сақтап қалғаны анықталды.

Қатерлі ісіктер және лимфопрлиферативті аурулар

Бенлиста препаратын қоса, иммуномодуляциялайтын дәрілік препараттар қатерлі жаңа түзілімдер даму қаупін жоғарылатуы мүмкін. Анамнезінде қатерлі ісік бар пациенттерге Бенлиста препаратымен ем тағайындау қажеттігін анықтағанда немесе қатерлі ісік дамуы анықталған пациенттерде емді жалғастыру қажеттігін қарастырғанда сақ болу керек. Базальді жасушалы обырдан немесе терінің жалпақ жасушалы обырынан және жатыр мойны обырынан зардап шегетін, жаңа түзілімдер толық кесіп алынған немесе адекватты ем жүргізілген пациенттерді қоспағанда, 5 жыл бойына қатерлі ісігі болған пациенттер зерттелмеген.

Натрий мөлшері

Дәрілік препараттың құрамындағы натрий мөлшері бір дозада 1 ммоль (23 мг) аз болып келеді, яғни дәрілік препараттың «құрамында натрий жоқ» дерлік.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

In vivo өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген. Кейбір СҮР450 ферменттерінің түзілуі созылмалы қабыну кезінде белгілі бір цитокиндердің жоғары деңгейімен бәсеңдейді. Белимумаб осындай цитокиндердің жанама модуляторы бола ала ма, жоқ па белгісіз. СҮР белсенділігінің белимумаб көмегімен жанама төмендеу қаупін жоққа шығаруға болмайды. Белимумабты қабылдауды бастағаннан немесе тоқтатқаннан кейін, емдік индексі тар СҮР субстраттарымен емделетін

пациенттердің фармакомониторингісін жүргізу және жеке дозаны таңдау (мысалы, варфарин) қарастырылуы керек.

Үйлесімсіздігі

Бенлиста препараты 5% глюкоза ерітіндісімен үйлеспейді.

Бұл дәрілік препаратты «Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары» бөлімінде көрсетілгендерден басқа, басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

Арнайы ескертулер

Бала туу жасындағы әйелдер/Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Бала туу жасындағы әйелдер Бенлиста препаратымен емдеу кезінде контрацепцияның тиімді әдістерін және соңғы инъекциядан кейін кем дегенде 4 ай бойы қолдануы керек.

Жүктілік

Бенлиста препаратын жүкті әйелдерде пайдалану жөнінде деректер шектеулі. Болжамды фармакологиялық әсерден басқа, яғни В-жасушалар санының төмендеуінен басқа, маймылдарға жүргізілген зерттеулерде репродуктивті уыттылыққа тікелей немесе жанама теріс әсері расталмады. Бенлиста препаратын жүктілік кезінде, оны қолданудан күтілетін пайда шаранаға төнетін ықтималды қауіптен артық болатын жағдайларды қоспағанда, тағайындамау керек.

Егер жүктіліктің алдын алу ақталса, бала туу әлеуеті бар әйелдер белимумабты пайдаланған кезде және белимумабты соңғы қолданғаннан кейін кемінде төрт ай ішінде барабар контрацепцияны пайдалануы тиіс. Егер жүктіліктің алдын-алуға кепілдік берілсе, бала туу жасындағы әйелдер белимумабты қолданған кезде және белимумабты соңғы қолданғаннан кейін кемінде төрт ай ішінде адекватты контрацепцияны пайдалануы тиіс.

Бала емізу

Бенлиста препаратының ана сүтіне өтуі немесе ішке қабылдағаннан кейін жүйелі қан ағымына сіңуі сіңбеуі белгісіз. Алайда белимумаб маймылдардың аналықтарының сүтінен табылды, оларға әр 2 апта сайын 150 мг/кг енгізген.

Ананың антиденелері (IgG) емішек сүтімен бөлінетіндіктен, бала емізуді тоқтату немесе Бенлиста препаратымен емді тоқтату жөніндегі мәселені шешкен кезде сәби үшін емішекпен қоректендірудің және ана үшін

препарат қабылдаудың маңыздылығын ескере отырып қабылдау ұсынылады.

Фертильділік

Белимумабтың адамның фертильділік функциясына әсері туралы деректер жоқ. Жануарларды зерттеуде ерлер мен әйелдердің фертильдігіне әсері ресми түрде бағаланбаған.

Қолдану бойынша ұсыныстар

Дозалау режимі

Бенлиста препаратын қабылдау ЖҚЖ бар пациенттерді диагностикалау және жүргізу тәжірибесі бар білікті дәрігердің бақылауымен тағайындалуы және жүргізілуі тиіс. Препаратты енгізуді дәрілік заттарды инфузиялық енгізу саласындағы білікті маман жүзеге асыруы тиіс.

Бенлиста препаратын енгізу жоғары сезімталдық пен инфузиялық реакциялардың өмірге қауіпті және ауыр реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Инфузия басталғаннан кейін бірнеше сағаттан соң пациенттерде аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуына әкелгені хабарланған. Сондай ақ, симптомдарды алғашқы емдеуден кейін клиникалық маңызды реакциялардың қайталануы да байқалды. Демек, Бенлиста препаратын енгізу жоғарыда көрсетілген реакциялар пайда болған жағдайда жедел көмек көрсету үшін барлық қажеттілік болған жағдайда жүргізілуі керек. Бастапқы 2 инфузия аяқталғаннан кейін, енгізуге қатысты кейінірек дамидың жағымсыз реакцияларды ескере отырып, пациенттер біршама уақыт кезеңінде (бірнеше сағат барысында) дәрігердің бақылауында қалулары тиіс.

Бенлиста препаратын қабылдайтын пациенттер ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму ықтимал қауіпі, кейінге қалдырылған симптомдардың немесе олардың қайталануының даму мүмкіндіктері туралы хабардар болуы тиіс. Бенлиста препаратын тағайындаған кезде пациент Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен қамтамасыз етілуі тиіс.

Дозалау

Бенлиста препаратын енгізбес бұрын қызу түсіретін дәрімен бірге немесе онсыз антигистаминдік дәріні қолданумен премедикация жасауға болады («Сақтандыру шаралары» бөлімін қараңыз).

Бенлиста препаратының ұсынылатын дозасы кесте бойынша 0, 14-ші және 28-ші күндері және ары қарай 4 апта сайын 1 рет 10 мг/кг құрайды. Пациенттің жай-күйі үнемі бағалануы тиіс. Пациенттің жағдайы препаратты 6 ай қолданылған кейін жақсармаған болса онда Бенлиста

препаратын тоқтату туралы мәселе қарастырылуы тиіс. Егер дозаны өткізіп алған болса, оны мүмкіндігінше тезірек енгізу керек. Осыдан кейін пациенттер препаратты қабылдаудың әдеттегі күнінен бастай алады немесе қабылданбаған дозаны қабылдаған күннен бастап жаңа апталық кесте бойынша бастайды.

Венаішілік енгізуден тері астына енгізуге ауысу

Бенлиста препаратын вена ішіне енгізуден тері астына енгізуге пациентті ауыстырғанда, алғашқы тері астына енгізілетін инъекцияны соңғы вена ішіне енгізілген дозадан кейін 1 - 4 апта өткен соң енгізу керек. Белимумабты іш аумағына немесе санға тері астына енгізуге болады. Бір жерге инъекция жасаған кезде науқастарға әр апта сайын әр түрлі инъекция орнын пайдалану ұсынылады; терісі нәзік, көгерген, қызарған немесе қатты теріге ешқашан инъекция жасамаңыз.

Пациенттердің айрықша топтары

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттердегі Бенлиста препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген. ≥ 65 жастағы пациенттер туралы деректер зерттелетін популяцияның $< 1.8\%$ шектелген. Сондықтан Бенлиста препаратын егде жастағы пациенттерге әлеуетті пайдасы қауіпінен астам болған жағдайды қоспағанда, тағайындау ұсынылмайды. Егер Бенлиста препаратын егде жастағы пациенттерге енгізу қажет деп табылған жағдайда доза түзету қажет емес.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Белимумаб бүйрек жеткіліксіздігі бар, ЖҚЖ зардап шегетін пациенттердің шектеулі саны қатыстырылуымен зерттелген.

Қолда бар ақпараттың негізінде дозаны түзету жеңіл, орташа немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін талап етілмейді. Алайда, деректердің болмауына байланысты препаратты бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр түрімен зардап шегетін пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу үшін Бенлистаны қолдануға бөлек зерттеулер жүргізілмеген. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препаратты қолданғанда дозаны реттеу қажет болмауы ықтимал.

Балалар

5 жастан бастап және одан асқан балалар үшін Бенлиста препаратының ұсынылған дозасы 0, 14 және 28 күнтізбелік кестеге сәйкес 10 мг/кг құрайды, содан кейін 4 апта аралықпен қайталанады.

5 жасқа дейінгі балалар қабылдаған кезде Бенлиста препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Бенлиста препараты вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі, енгізер алдында препарат қалпына келтіріліп, сұйылтылуы керек.

Бенлиста препаратының инфузиясы 1 сағат ішінде жүргізілуі тиіс.

Бенлиста вена ішіне болжосты енгізілмеуі тиіс.

Пациентте препаратты енгізуге байланысты реакциялар туындағанда енгізу жылдамдығын азайтуға болады немесе препаратты енгізуді тоқтата тұруға болады. Егер пациентте өмірге зор қатер төндіретін жағымсыз реакция дамыса инфузияны дереу тоқтату керек.

Инфузия үшін 120 мг ерітінді дайындау

Қалпына келтіру

Қалпына келтіру және сұйылту асептикалық жағдайларда атқарылуы тиіс.

Құтыны 10-15 минут ішінде бөлме температурасына (15 ° С - 25 ° С) жеткізу керек.

Қалпына келтіру және сұйылту үшін құты қалпақшасын тескенде 21-25 калибрлі ине пайдалану ұсынылады.

80 мг/мл белимуабтың соңғы концентрациясына жету үшін бір рет қолданылатын құтыдағы 120 мг препаратты 1,5 мл инъекцияға арналған суда еріту қажет.

Көпіршік түзілуін барынша азайту үшін инъекцияға арналған судың ағынын құтының қабырғасына бағыттау қажет. Бөлме температурасы (15-тен 25°C дейін) жағдайында құтының ішіндегісін 60 секундтай шеңберлі қимылдармен ұқыпты араластырған дұрыс. Қалпына келтіруді бөлме температурасында (15-тен 25°C-қа дейін), ұнтақ ерігенше әрбір 5 минут сайын 60 секунд бойы құты ішіндегісін шеңберлі қозғалыстармен мұқият араластыра отырып жүргізеді. Құтыны сілкуге болмайды.

Қалпына келтіру үдерісі, әдетте, су қосқаннан кейін 10-нан 15 минутқа дейін уақыт алады, бірақ 30 минутқа дейін де созылуы мүмкін.

Қалпына келтірілген ерітіндіні тікелей түсетін күн сәулесінен қорғалуы керек.

Егер Бенлиста препаратын қалпына келтіру үшін механикалық құрылғы пайдаланылса, айналдыру жылдамдығы минутына 500 айналымнан аспауы тиіс, құтыны айналдыру уақыты 30 минуттан аспауы тиіс.

Қалыпқа келтірілген ерітінді көзге көрінетін бөлшектерден бос дерлік түссізден ашық-сары түске дейін бозанданатын ерітінді болуы тиіс. Ерітіндіде ауаның ұсақ көпіршіктері болуына жол беріледі.

Қайта қалпына келтіргеннен кейін әр құтыдан 1,5 мл (120 мг белимумабқа сәйкес келетін) көлем алуға болады.

Сұйылту

Қайта қалпына келтірілген препарат инъекция үшін 250 мл-ге 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен, 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлоридінің ерітіндісімен немесе Рингер лактат ерітіндісімен сұйылтылады. Салмағы 40 кг-нан аз немесе оған тең пациенттер үшін инфузия пакетіндегі ең төменгі концентрация 4 мг/мл аспаса, 100 мл еріткіштері бар инфузиялық пакеттерді пайдалануға рұқсат етіледі.

Вена ішіне енгізуге арналған 5% глюкоза/декстроза ерітіндісі Бенлистамен үйлеспейді, сондықтан да пайдаланылмауы тиіс.

Көлемі 250 мл (немесе 100 мл) бар инфузиялық пакеттен немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді бар құтыдан, инъекцияға арналған 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлориді немесе Рингер лактат ерітіндісін алады және пациентке есептелген дозаны енгізу үшін қажет Бенлиста препаратының қалпына келтірілген ерітіндісінің көлеміне тең көлемді қолданады. Содан кейін, қалпына келтірілген Бенлиста препаратының ерітіндісінің қажетті мөлшері инфузия пакетіне немесе құтыға қосылады. Ерітінді араластыру үшін пакетті немесе құтыны абайлап аударады. Құтылардағы пайдаланылмаған ерітінді қалдықтарын жою керек.

Пайдаланар алдында Бенлиста ерітіндісінің ерімеген бөлшектерінің бар-жоғы немесе реңінің сәйкессіздігі тұрғысынан ерітіндіні көзбен қарап тексеріледі. Егер оның ерімеген бөлшектері болса немесе ерітінді түсінің өзгерісі байқалса, ерітінді жойылады.

Бенлиста препаратын қалпына келтірген сәттен бастап инфузияның аяқталуына дейінгі жалпы уақыт 8 сағаттан аспауы тиіс.

Инфузия үшін 400 мг ерітінді дайындау

Қалпына келтіру

Қалпына келтіру және сұйылту асептикалық жағдайларда атқарылуы тиіс.

Құтыны 10-15 минут ішінде бөлме температурасына (15°C - 25°C) жеткізу керек.

Қалпына келтіру және сұйылту үшін құты қалпақшасын тескенде 21-25 калибрлі ине пайдалану ұсынылады.

80 мг/мл белимумабтың соңғы концентрациясына жету үшін бір рет қолданылатын құтыдағы 400 мг препаратты инъекцияға арналған 4,8 мл инъекцияға арналған суда еріту қажет.

Көпіршік түзілуін барынша азайту үшін инъекцияға арналған судың ағынын құтының қабырғасына бағыттау қажет. Құтының ішіндегісін 60 секундтай шеңберлі қимылдармен ұқыпты араластырған дұрыс. Қалпына келтіру бөлме температурасында (15°C - 25°C), ұнтақ ерігенге дейін әр 5 минут сайын құтының ішіндегісін 60 секундтай шеңберлі қимылдармен ұқыпты араластырған дұрыс. Құтыны сілкігу болмайды.

Қалпына келтіру үдерісі әдетте су қосқаннан кейін 10-15 минуттан кейін жүреді, бірақ 30 минутқа дейін созылуы мүмкін.

Қалпына келтірілген ерітіндіні тікелей түсетін күн сәулесінен қорғау керек.

Егер Бенлиста препаратын қалпына келтіру үшін механикалық құрылғы пайдаланылса, онда оның айналдыру жылдамдығы минутына 500 айналымнан аспауы тиіс, құтыны айналдыру уақыты 30 минуттан аспауы тиіс.

Қалыпқа келтірілген ерітінді көзге көрінетін бөлшектерден бос дерлік түссізден ашық-сары түске дейін бозанданатын ерітінді болуы тиіс. Ерітіндіде ауаның ұсақ көпіршіктері болуына жол беріледі.

Қайта қалпына келтіргеннен кейін әр құтыдан 5 мл (400 мг белимумабқа сәйкес келетін) көлем алуға болады.

Сұйылту

Қайта қалпына келтірілген препарат инъекция үшін 250 мл-ге 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен, 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлоридінің ерітіндісімен немесе Рингер лактат ерітіндісімен сұйылтылады.

Венаішілік енгізуге арналған 5% глюкоза ерітіндісі Бенлистамен үйлеспейді, сондықтан да пайдаланылмауы тиіс.

Көлемі 250 мл (немесе 100 мл) бар инфузиялық пакеттен немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді бар құтыдан, инъекцияға арналған 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлориді немесе Рингер лактат ерітіндісін алады және пациентке есептелген дозаны енгізу үшін қажет Бенлиста препаратының қалпына келтірілген ерітіндісінің көлеміне тең көлемді утилизациялайды. Содан кейін, қалпына келтірілген Бенлиста препаратының ерітіндісінің қажетті мөлшері инфузия пакетіне немесе құтыға қосылады. Ерітінді араластыру үшін пакетті немесе құтыны абайлап аударады. Құтылардағы пайдаланылмаған ерітінді қалдықтарын жою керек.

Пайдаланар алдында Бенлиста ерітіндісінің ерімеген бөлшектерінің бар-жоғы немесе реңінің сәйкессіздігі тұрғысынан ерітіндіні көзбен қарап тексеріледі. Егер оның ерімеген бөлшектері болса немесе ерітінді түсінің өзгерісі байқалса, ерітінді жойылады.

Бенлиста препаратын қалпына келтірген сәттен бастап инфузияның аяқталуына дейінгі жалпы уақыт 8 сағаттан аспауы тиіс.

Қолдану тәсілі

Бенлиста инфузиясы 1 сағат ішінде атқарылуы тиіс.

Бенлиста препаратын басқа дәрілермен бір уақытта бір инфузия жүйесі арқылы қабылдауға болмайды. Бенлиста препаратының басқа препараттармен біріктіріп қолданылуын бағалау үшін физикалық немесе биохимиялық үйлесімділік туралы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Бенлиста препаратының поливинилхлоридтен немесе полиолефиннен тұратын инфузиялық пакеттерімен сәйкессіздігі бақыланған жоқ.

Утилизация

Дәрілік препараттың пайдаланылмаған қалдықтары немесе пайдаланғаннан қалған қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы керек.

Дәрілік заттарды стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылданатын шаралар

Ересектердегі қауіпсіздік бейіннің қысқаша сипаттамасы

ЖҚЖ ауыратын пациенттерде белимумабтың қауіпсіздігі препаратты тіркеуге дейін вена ішіне енгізілумен жүргізілген 3 плацебо-бақыланатын, тері астына енгізумен 1 плацебо-бақыланатын зерттеуде және тіркеуден кейінгі вена ішіне енгізілумен жүргізілген плацебо-бақыланатын зерттеулерде бағаланды.

Бұдан әрі кестеде препаратты 52 аптадан кем емес уақыт бойына препарат әсеріне ұшыраған 472 пациентті және 52 аптаға дейін аптасына бір рет Бенлиста препаратын 200 мг теріішілік енгізу әсеріне ұшыраған 556 пациентті қоса, ЖҚЖ зардап шегетін 674 пациентке тағайындалған Бенлиста препаратының (кесте бойынша 0, 14, 28 күн 1 сағат ішінде 10 мг/кг, одан кейін 52 аптаға дейін әрбір 28 күнде вена ішіне енгізілген) әсерін сипаттайтын деректер берілген. Қауіпсіздігі бойынша берілген деректерге препаратты 52 аптадан астап қабылдаған кейбір пациенттерден алынған деректер қосылған. Сондай-ақ тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі туралы есеп деректері қосылған.

Сондай-ақ пациенттердің көпшілігі ЖҚЖ емдеу үшін төменде аталған препараттардың біреуін және одан астамын үйлесімде қабылдаған: кортикостероидтар, иммуномодуляциялайтын дәрілік препараттар, безгекке қарсы препараттар, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік препараттар.

Жағымсыз реакциялар Бенлиста препаратымен ем алған пациенттердің 87%-да және плацебо препаратымен емделген пациенттердің 90%-да тіркелген. Барынша жиі жағымсыз реакциялар (плацебомен салыстырғанда Бенлиста препараты плюс стандартты ем алған ЖҚЖ $\geq 5\%$ пациенттер, $\geq 1\%$ астам жиілікпен) жоғары тыныс алу жолдарының вирустық инфекциялары, бронхит және диарея болды. Жағымсыз реакциялардың дамуына байланысты емді тоқтатқан пациенттердің пайыздық мөлшері Бенлиста препаратының емдеу тобында 7%-ды, сондай-ақ плацебо тобында 8%-ды құрады.

Жағымсыз реакциялардың кестедегі тізімі

Төмендегі жағымсыз реакциялар MedDRA ағзалар жүйелері зақымдануының класына және олардың туындау жиілігі бойынша берілген. Даму жиілігінің санаттары төмендегідей белгіленген:

Өте жиі ($\geq 1/10$)

Жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін)

Жиі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$ дейін)

Сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ дейін)

Туындау жиілігі бойынша қалыптастырылған әр топтың шегінде жағымсыз құбылыстар ауырлық дәрежесінің азаюы тәртібімен берілген.

Жүйе - ағзалар класы	Жиілігі	Жағымсыз реакция(-лар)
Инфекциялар және инвазиялар	Өте жиі	Бактериялық инфекциялар, мысалы, бронхит, несеп шығару жолдарының инфекциялары
	Жиі	Вирусты гастроэнтерит, фарингит, жоғары тыныс алу жолдарының вирустық инфекциясы
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Лейкопения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі	Аса жоғары сезімталдық реакциялары*
	Жиі емес	Анафилаксиялық реакция
	Сирек	Баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары, жеделге жуық аса жоғары сезімталдық реакциялары
Психикалық бұзылыстар	Жиі	Депрессия
	Жиі емес	Суицидтік мінез құлық немесе ойлар
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Бас сақинасы
Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Диарея, жүрек айнуы
Тері жабыны және тері асты шелінің бұзылулары	Жиі	Енгізу орнындағы реакциялар**
	Жиі емес	Ангioneвроздық ісіну, есекжем, бөртпе
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Жиі	Аяқ-қол ауыруы
Енгізу орнындағы жалпы бұзылыстар және бұзылулар	Жиі	Инфузиялық реакциялар немесе инъекциядан болған жүйелік реакциялар*, гипертермия

* «Аса жоғары сезімталдық реакциялары» анафилаксияны қоса, реакциялар тобын қамтиды және гипотензия, ангионевроздық ісіну, есекжем немесе басқа да бөртулер, қышыну және енгізу түріндегі бірқатар симптомдармен білінуі мүмкін. *«Инфузиялық реакциялар және инъекциядан туындаған реакциялар» брадикардия, миалгия, бас ауыруы, бөрту, есекжем, гипертермия, артериялық гипертензия, бас айналуы және артралгия сияқты бірқатар симптомдар түрінде білінуі мүмкін реакциялар тобына жатады. Белгілері мен симптомдары ұқсас болғандықтан, барлық

жағдайларда аса жоғары сезімталдық реакциялары мен инфузиялық реакциялардың арасындағы айырмашылықты анық айыру мүмкін емес.

****Тері астына енгізу кезінде ғана қолданылады.**

Таңдамалы жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Төменде вена ішіне енгізудің клиникалық зерттеулері бойынша алынған (тек венаішілік енгізілетін 10 мг/кг дозада) және тері астына енгізуге жүргізілген клиникалық зерттеу нәтижелері берілген. Тіркеуден кейінгі зерттеу мәліметтері пациенттердің психикалық бұзылыстары туралы ақпаратты да қамтиды.

Инфузиялық реакциялар немесе инъекциядан және жоғары сезімталдықтан туындайтын жүйелі реакциялар: Инфузиялық реакциялар немесе инъекция мен жоғары сезімталдық реакциясы әдетте қабылдаған күні байқалған, бірақ жедел аса жоғары сезімталдық реакциясы дозадан кейін бірнеше күннен кейін де пайда болуы мүмкін. Анамнезінде көптеген дәрі-дәрмекке аллергиялық реакция дамуы бар немесе елеулі аса жоғары сезімталдықтан зардап шегетін пациенттер жоғары қауіп тобына жатқызылуы мүмкін.

Вена ішіне енгізгеннен кейінгі инфузиялық реакциялар мен жоғары сезімталдық реакцияларының жиілігі инфузиядан кейін 3 күн ішінде Бенлиста препаратын қабылдаған пациенттер тобында инфекциялар дамуының жалпы жиілігі 12% және плацебо тобында 10% құрады, емдеуді тоқтату сәйкесінше 1.2% және 0.3% үшін қажет болды.

Инфекциялар: Вена ішіне енгізіліп жүргізілген клиникалық зерттеулерде тіркеу алдында белимумаб қабылдаған топта инфекциялар дамуының жалпы жиілігі 70% және плацебо тобында 67% құрады. Плацебо тобындағы пациенттерге қарағанда Бенлиста препаратының емдік тобындағы 3% пациенттерде ең болмаса 1% жиірек дамыған инфекциялар ринофарингит, бронхит, фарингит, цистит және вирустық гастроэнтерит болды. Бенлиста препаратының емдеу тобындағы немесе плацебо тобындағы пациенттердің 5 %-да күрделі инфекциялар дамыған; күрделі оппортунистік инфекциялар сәйкесінше 0.4% және 0% пациенттерде туындады. Емді тоқтатуға әкелген инфекциялар Бенлиста препаратымен ем алған пациенттердің 0,7%-да және плацебо тобында пациенттердің 1.5%-да дамыған. Бенлиста препаратымен ем алған пациенттер арасында шартты-патогендік организмдерден туындаған инфекциялар дамығаны туралы хабарланды. Кейбір инфекциялар күрделі болды немесе өлімге әкеп соқтырды.

Вена ішіне енгізумен жүргізілген зерттеулерге анамнезінде психикалық бұзылыстары бар пациенттер алынып тасталмады.

Анамнезде психикалық бұзылыстары бар пациенттер тері астына енгізумен жүргізілген клиникалық зерттеуден алынып тасталған, дегенмен Бенлиста қабылдаған пациенттердің 0,2%-ында (1/556) ауыр психиатриялық жағымсыз жағдайлар тіркелді, ал плацебо тобында бір де бір пациентте тіркемеді. Топтардың ешқайсысында да депрессиямен байланысты жағымсыз оқиғалар немесе өзіне өзі қол жұмсау туралы хабарлар тіркелген жоқ.

Лейкопения: жағымсыз құбылыстар ретінде хабарланған лейкопенияның даму жиілігі Бенлиста препаратының емдік тобында 3% және плацебо тобында 2% құрады.

Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар: Бенлиста препаратын вена ішіне қабылдаған семіз пациенттер [дене салмағының индексі (BMI) >30 кг/м²] плацебо тобындағы пациенттерге қарағанда және дене салмағы қалыпты пациенттермен (BMI $\geq 18,5$ - ≤ 30 кг/м² дейін) салыстырғанда жүрек айнуы, құсу және диарея туындауының жоғары жиілігі туралы хабарлаған. Семіздіктен зардап шегетін пациенттердің асқазан-ішек жолдары тарапынан болған бұзылуларының жоғарыда аталғандарының ешбірі күрделі деңгейде болмады.

Балалар

Бала жастағы пациенттердегі жағымсыз реакциялар бейіні 52 апта бойы жүргізілген қауіпсіздік деректеріне негізделген плацебо-бақыланатын зерттеуден алынған, онда ЖҚЖ бар 53 пациент (6 жастан 17 жасқа дейін) Бенлиста препаратын қабылдады (0, 14, 28 күн кестесі бойынша 10 мг/кг вена ішіне), содан кейін әр 28 күн сайын қатарлас емдеу аясында). 12 жастан және одан асқан балаларда және ересектерде (n = 10) жаңа қауіпсіздік дабылдары байқалмады. 12 жасқа дейінгі балалардың қауіпсіздігі туралы деректер шамалы болды (n = 10).

Инфекциялар

5 жастан бастап 11 жасқа дейінгі топ: Бенлиста қабылдаған пациенттердің 8/10-ында, ал плацебо қабылдаған пациенттердің 3/3-де инфекциялар тіркелді, ауыр инфекциялар Бенлиста қабылдаған пациенттердің 1/10 және плацебо қабылдаған пациенттердің 2/3-де тіркелген.

12 жастан бастап 17 жасқа дейінгі топ: инфекциялар Бенлиста препаратын қабылдаған 22/43 пациентте және плацебо қабылдаған 25/37 пациентте, ал ауыр инфекциялар Бенлиста препаратын қабылдаған 3/43 пациентте және плацебо қабылдаған 3/37 пациентте тіркелген. Зерттеудің ашық қосымша фазасында Бенлиста препаратын қабылдаған бір пациентте өлімге әкеп соқтырған инфекция болды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша ақпарат

Дәрілік препараттың құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – белимумаб 120 мг немесе 400 мг

қосымша заттар: лимон қышқылының моногидраты, натрий цитратының дигидраты, сахароза, полисорбат 80.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақ немесе ақ дерлік түсті лиофилизат.

Қалпына келтірілген ерітінді: көрінбейтін бөлшектері жоқ, түссізден ашық-сарыға дейінгі бұлыңғырланған ерітінді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 120 мг немесе 400 мг.

120 мг препараттан мөлдір түссіз шыныдан жасалған көлемі 5 мл құтыға немесе 400 мг препараттан көлемі 20 мл құтыға құяды (I тип, ЕФ немесе АҚШФ).

Көлемі 5 мл әр құты каучук бутилді тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және өздігінен жұлып алынатын күнгірт-сұр түсті пластик құрылғымен жабдықталған.

Көлемі 20 мл әрбір құты каучук бутилді тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және өздігінен жұлып алынатын ақ түсті пластик құрылғымен жабдықталған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

Ашылмаған қаптама: жарықтан қорғалған жерде

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды! Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Қалпына келтірілген ерітінді: 8 сағаттан асырмай. Инъекцияға арналған сумен сұйылтқан кезде 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада, физиологиялық ерітіндімен сұйылтқан кезде не бөлме температурасында, не 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Тасымалдануы: 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo Di Torrile, 43056, Parma, Italy

Тел.: +39 045 92 18 111, www.gsk.it

Тіркеу куәлігінің иесі

Глаксо Групп Лтд., Ұлыбритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK

тел.: +(44) 020 8047 5000, www.uk.gsk.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«ГСК Қазақстан» жауапкершілігі шектеулі серіктестігі

Қазақстан Алматы қаласы Медеу ауданы Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273-үй, пошталық индексі 050059

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: EAEU.PV4customers@gsk.com (қауіпсіздік),
kaz.med@gsk.com (сапаға шағымдар, медициналық ақпаратқа сұраныс)