

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “29” ____11____
№ N005181 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі
нұсқаулық
Джевтана®**

Саудалық атауы
Джевтана®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Кабазитаксел

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 60 мг/1.5 мл концентрат
4.5 мл еріткішімен жиынтықта

Құрамы
1,5 мл концентрат құрамында
белсенді зат - 60.00 мг кабазитакселдің ацетон сольваты (еріткішсіз және
сусыз затқа шаққанда),
қосымша заттар: полисорбат 80 DF RPR-2 (рН 3.5), азот, сусыз этил
спирті.
Еріткіш: 96% этил спирті, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Концентрат – сарыдан қоңырлау сары түске дейінгі мөлдір майлы
сұйықтық.
Еріткіш – іс жүзінде механикалық бөлшектерсіз мөлдір түссіз сұйықтық.

Фармакотерапиялық тобы
Ісікке қарсы препараттар. Өсімдік тектес алколоидтар. Таксандар.
Кабазитаксел.
АТХ коды L01CD04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Қуық асты безінің метастазды обырына шалдыққан пациенттерге кабазитаксел 25 мг/м² дозада вена ішіне енгізілген соң 1 сағат өткенде оның бір сағаттық инфузиядан кейінгі T_{max} кезіндегі концентрациясы (C_{max}) 226 нг/мл [ауытқу коэффициенті (АК): 107%] құрайды. «Концентрация-уақыт» фармакокинетикалық қисығы астындағы ауданының (AUC) орташа мәні 991 нг·сағ./мл (АК: 34%) құрады.

Үдемелі ауқымды ісіктері бар пациенттерде 10-30 мг/м² тұсында дозалық пропорционалдығы жағына қарай едәуір ауытқулары байқалмаған.

Таралуы

Қанығу сатысындағы таралу көлемі (V_{ss}) 4870 л құрады (орташа ДБА (дене беткейінің ауданы) 1,84 м² болатын пациенттерде 2640 л/м²).

In vitro, кабазитакселдің адам плазмасы ақуыздарымен байланысуы 89-92% құрады және тура 50,000 нг/мл дейін қанықпайтын күйде болды, бұл клиникалық зерттеулерде байқалған ең жоғарғы концентрациясын өтейді. Қан сарысуында кабазитаксел, ең алдымен, альбуминмен (82,0%) және липопротеиндермен (87,9% - тығыздығы жоғары липопротеидтермен (ТЖЛП), 69,8% - тығыздығы төмен липопротеидтермен (ТТЛП) және 55,8% - тығыздығы өте төмен липопротеидтермен (ТӨТЛП) байланысады. Қандағы және плазмадағы концентрацияларының арақатынасы *in vitro* 0,90-нан 0,99-ға дейінгі шектерде болып, препараттың қан мен плазма арасында біркелкі таралатынын айғақтады.

Биоөзгерісі

Кабазитаксел бауырда (>95%), көбіне СУР3А4 изоэнзимімен (80%-90%) қарқынды метаболизденеді. Кабазитаксел - адам плазмасында айналымға түсетін басты қосылыс. Плазмада жеті метаболит (О-деметилдену кезінде түзілген 3 белсенді метаболитті қоса) табылған, бұл орайда негізгі метаболитке бастапқы экспозицияның 5% келеді. Адамда кабазитакселдің 20 жуық метаболиті несеппен және нәжіспен шығарылады.

In vitro зерттеулері негізінде клиникалық мәнді концентрациялардағы кабазитакселмен тежелудің әлеуетті қатері, ең алдымен, СУР3А4 изоферментінің субстраттары болып табылатын дәрілік препараттарға қатысты болуы мүмкін.

Алайда, клиникалық зерттеу кабазитакселдің (бір рет бір сағаттық инфузия түрінде 25 мг/м² дозада енгізілген) зерттелген СУР3А субстраты - мидазоламның плазмалық деңгейлерін өзгертпеген. Сондықтан, пациенттерге СУР3А субстраттары мен кабазитакселді емдік дозаларда бірге енгізгенде ешқандай клиникалық әсер етуі күтілмейді.

СУР өзге изоферменттерінің (1А2, 2В6, 2С9, 2С8, 2С19, 2Е1 және 2D6) субстраттары болып табылатын дәрілік препараттар тежелісінің әлеуетті қатері болмайды, сондай-ақ СУР1А, СУР2С9 және СУР3А изоферменттерінің субстраттары болып табылатын медициналық препараттардың кабазитакселмен индукциялануының зор қатері жоқ.

Кабазитаксел варфариннің *in vitro* CYP2C9 арқылы 7-гидроксиварфаринге биоөзгеруінің басты жолын тежемейді. Сондықтан кабазитакселдің варфаринмен *in vivo* фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі күтілмейді. Күшті CYP3A индукторы немесе тежегіші кабазитакселдің плазмалық концентрациясына ықпал ете алады, өйткені кабазитаксел көбіне CYP3A арқылы метаболизденеді. Күніне 10 мг енгізілген преднизон мен преднизолон кабазитаксел фармакокинетикасына әсер етпеген.

In vitro кабазитаксел МРП1 және МРП2 мультирезистентті протеиндерін (МРП) немесе органикалық катиондар тасымалдаушыларын (ОСТ1) бәсеңдетпеген. Кабазитаксел клиникалық жағдайларда байқалуынан кем дегенде 15 есе жоғары концентрацияларында Р-гликопротеиннің (РgР) (дигоксин, винбластин), сүт безінің резистентті обыры (ВCRP) (метотрексат) және ОАТР1В3 (ССК8) органикалық анион-тасымалдаушы полипептидтер протеиндерінің тасымалын бәсеңдетті, осы тұста ол клиникалық жағдайларда байқалуынан 5 есе жоғары концентрацияларында ғана ОАТР1В1 (эстрадиол-17^β-глюкуронид) тасымалдануын бөгейді. Осылайша, 25 мг/м² дозада МРП, ОСТ1, РgР, ВCRP және ОАТР1В3 субстраттарымен өзара әрекеттесу қаупінің *in vivo* ықтималдығы аз. ОАТР1В1 тасымалдаушыларымен өзара әрекеттесу қаупі, әсіресе, ұзаққа созылатын (1 сағат) инфузия кезінде және инфузия аяқталғаннан кейін тура 20 минутқа дейін болуы мүмкін.

Шығарылуы

[¹⁴C]-кабазитакселдің 25 мг/м² дозадағы бір сағаттық вена ішіне инфузиясынан кейін енгізілген дозасынан шамамен 80% науқастар организмінен 2 апта ішінде шығарылған. Кабазитаксел көбінесе нәжіспен көптеген метаболиттер түрінде (76% доза) шығарылды, бұл тұста кабазитаксел мен оның метаболиттерінің бүйрекпен шығарылуына 4%-дан аз дозадан келеді (2,3% несептегі өзгермеген дәрілік препарат түрінде). Кабазитакселдің плазмалық клиренсі жоғары: 48,5 л/сағат (26,4 л/сағ./м² орташа ДБА 1,84 м² науқастарда), түпкілікті жартылай шығарылу кезеңі ұзақ: 95 сағат.

Ерекше популяциялар

Егде жастағы пациенттер

Кабазитаксел фармакокинетикасы пациенттердің жасына тәуелді емес.

Педиатриялық науқастар

18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде Джевтананың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған науқастардың қатысуымен зерттеулер жүргізілмеген. Дегенмен, кабазитакселдің негізінен метаболизм арқылы шығарылуына орай, экспозицияның жоғарылауын күтуге болады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Кабазитаксел бүйрекпен тым аз мөлшерде шығарылады (2,3% доза). Бүйрек функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейін бұзылуы

кабазитаксел фармакокинетикасына үлкен ықпалын тигізбеген. Бұл бүйрек функциясы қалыпты (8 пациент), орташа дәрежелі (8 пациент) және ауыр дәрежелі (9 пациент) бүйрек жеткіліксіздігі бар, кабазитакселдің бірнеше циклын 25 мг/м² дейінгі бір реттік вена ішіне инфузияда қабылдаған пациенттерге жүргізілген салыстырмалы фармакокинетикалық зерттеу арқылы дәлелденді.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Кабазитаксел – жасушалардағы микротубулярлық торды бұзу жолымен әрекет ететін антинеопластикалық агент. Кабазитаксел тубулинмен байланысып, тубулиннің ұсақ түтікшелерде жиналуына ықпал етеді, әрі бір мезгілде олардың ажырап кетуіне кедергі келтіреді. Бұл ұсақ түтікшелердің тұрақтануына әкеліп, нәтижесінде жасушалардың митоздық және интерфазалық функцияларын бәсеңдетеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Клиникаға дейінгі зерттеулерінде кабазитаксел адам ісіктерінің кешеуілді сатыларына қатысты ісікке қарсы белсенділік ауқымының кең екенін көріністеді. Кабазитаксел доцетакселге сезімтал ісіктерге қатысты белсенді. Бұдан басқа, доцетакселді қоса, кабазитаксел химиялық емге сезімтал емес ісік модельдерінде белсенділігін көріністеді.

Қолданылуы

- доцетаксел қамтылған режим бойынша алдын ала емделген қуық асты безінің гормонға рефрактерлі метастазды обырына шалдыққан науқастарды емдеу үшін преднизонмен немесе преднизолонмен біріктіріп қолдану үшін

Қолдану тәсілі және дозалары

Джевтана[®] препаратын қолдану цитоуытты препараттар қолдануда мамандандырылған бөлімдермен шектелуі тиіс, оны тек қана обырға қарсы химиялық ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен енгізу керек. Гипотензия мен бронх түйілуі сияқты жоғары сезімталдықтың күрделі реакцияларын емдеуге арналған құрылғы және аппаратура қолда бар болуы тиіс («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Премедикация

Ұсынылатын премедикация режимін жоғары сезімталдық көріністерінің қаупі мен ауырлығын азайту үшін мынадай вена ішіне препараттар пайдаланумен Джевтаны әр енгізуге дейін 30 минуттан кешіктірмей жүргізген жөн:

- гистаминге қарсы дәрі (5 мг дексхлорфенирамин немесе 25 мг дифенгидрамин, немесе баламалы дәрі)
- кортикостероидтық дәрі (8 мг дексаметазон немесе баламалы дәрі)
- H₂ рецепторларының антагонисі (ранитидин немесе баламасы) («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Құсуға қарсы профилактика ұсынылады: оны талап етілуіне қарай ішу арқылы немесе вена ішіне жүргізуге болады.

Бүйрек жеткіліксіздігі сияқты асқынуларды болдырмау үшін науқас бүкіл емдеу кезеңінде тиісті гидратациямен қамтамасыз етілуі тиіс.

Дозалануы

Джевтана® препаратының ұсынылатын дозасы бүкіл емдеу кезеңінде күн сайын ішу арқылы қабылданатын 10 мг преднизон немесе преднизолонмен біріктіріп әр 3 аптада бір сағаттық вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін 25 мг/м² құрайды.

Дозасын түзету

Егер науқаста келесі қолайсыз реакциялар пайда болса, дозасын түзеткен жөн (дәрежелері Қолайсыз реакцияларға арналған жалпы критерийлер терминологиясына (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC/AE 4.0) сәйкес көрсетілген).

Кабазитакселмен ем алатын пациенттерде қолайсыз реакциялар кезінде дозаларға ұсынылатын өзгертулер

Қолайсыз реакциялар	Дозаны өзгерту
Әсері ұзаққа созылатын ≥ 3 дәрежелі нейтропения (1 аптадан ұзақ), Г-КСФ (гранулоцитарлы колония стимуляциялаушы фактор) қамтылатын тиісті емдеуге қарамастан	Нейтрофильдер саны >1500 жасуша/мм ³ болғанша емдеуді кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м ² мөлшерінен 20 мг/м ² дейін азайту.
Фебрильді нейтропения немесе нейтропениялық инфекция	Қолайсыз реакция жақсарғанша немесе басылғанша және нейтрофильдер саны 1,500 жасуша/мм ³ шамасынан асқанша емдеуді кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м ² мөлшерінен 20 мг/м ² дейін азайту.
Сұйықтық пен электролиттер орнын толтыруды қамтитын тиісті емдеуге қарамастан, ≥ 3 дәрежелі диарея немесе персистирленетін диарея.	Емдеуді жақсарғанша немесе басылғанша кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м ² мөлшерінен 20 мг/м ² дейін азайту.
≥ 2 дәрежелі шеткері нейропатия	Емдеуді жақсарғанша кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м ² мөлшерінен 20 мг/м ² дейін азайту.
≥ 3 дәрежелі шеткері нейропатия	Джевтана препаратымен емдеуді тоқтату керек

Егер 20 мг/м² дозасында науқаста осы реакциялардың қандай да бірі сақталатын болса, емдеуді тоқтату керек.

Ерекше популяциялар

Бауыр функциясы бұзылған науқастар

Джевтана® дәрілік заты бауырда қарқынды метаболизмге ұшырайды. Бауыр функциясының бұзылуы бар науқастарға кабазитакселді қолдану жөнінде деректер жоқ. Сақтандыру шарасы ретінде бауыр функциясы бұзылған науқастарға [билирубин $\geq 1x$ қалыптың жоғарғы шегі (ҚЖШ) немесе АЛТ және/немесе АСТ $\geq 1,5 x$ ҚЖШ] кабазитаксел тағайындауға болмайды («Қолдануға болмайтын жағдайлар», «Айрықша нұсқаулар», «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған науқастар

Кабазитаксел бүйрек арқылы тым аз мөлшерде бөлініп шығады. Бүйрек функциясының бұзылуы бар, диализді қажет етпейтін науқастарға, дозасын түзету ұсынылмайды. Бүйрек функциясының терминальді сатыдағы бұзылуы бар пациенттер (креатинин клиренсі (ККр < 15 мл/мин/1.73 м²) қолда бар мәліметтер санының шектеулілігіне байланысты сақтықпен емделуі және емдеу кезінде мұқият қадағалауда болуы тиіс («Айрықша нұсқауларын» және «Фармакокинетикасын» қараңыз).

Егде жастағы адамдар

Егде жастағы пациенттерде Джевтаны пайдалану кезінде дозаны арнайы түзету ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар», «Жағымсыз әсерлері», «Фармакокинетикасы» бөлімдерін де қараңыз).

Дәрілік препараттарды біріктіріп қабылдау

СҮРЗА күшті индукторлары немесе тежегіштері сияқты дәрілік препараттарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Алайда, егер СҮРЗА күшті тежегішін бірге қабылдау қажет болса, кабазитакселдің дозасын 25%-ға төмендетуді қарастыру керек («Айрықша нұсқаулар», «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімдерін қараңыз).

Педиатриялық популяция

18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдердегі Джевтана қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Тиісті деректер жоқ.

Енгізу тәсілі

Препаратты дайындау және енгізу жөніндегі арнаулы нұсқауларды «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінен қараңыз.

Үйлесімсіздігі

Бұл дәрілік препаратты, «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде көрсетілгендерін қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

Инфузиялық ерітіндіні дайындау және енгізу үшін ПВХ-дан жасалған инфузиялық ыдыстарды және полиуретаннан жасалған инфузиялық жүйелерді пайдаланбаңыз.

Сақталуы

Ашылуынан кейін

Концентрат пен еріткіші бар құтыларды оларды ашқаннан кейін бірден пайдалану керек. Препарат мерзімі өтіп кеткеннен кейін пайдаланылса, сақтау мерзімі мен шарттары үшін пайдаланушы жауап береді.

Концентратты еріткішпен алғаш сұйылтудан кейін

Пайдалану кезіндегі химиялық және физикалық тұрақтылығы қоршаған орта температурасындағы (15-30°C) бір сағат мерзімге сай дәлелденді. Микробиологиялық көзқарас тұрғысынан концентрат пен еріткіштің сұйылтылған қоспасы шұғыл пайдаланылуы тиіс. Препарат мерзімі өтіп кеткеннен кейін пайдаланылса, сақтау мерзімі мен шарттары үшін пайдаланушы (медициналық қызметкер) жауап береді, әдетте, ол егер сұйылту бақыланған және валидацияланған асептикалық жағдайларда жасалмаса, 2-8°C температурада 24 сағаттан асырылмауы тиіс.

Инфузиялық ыдыста (қалта, бөтелке) түпкілікті сұйылтудан кейін

Инфузиялық ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы қоршаған орта температурасындағы 8 сағат үшін (инфузия уақытының 1 сағатын қоса) және салқындатқан жағдайлардағы 48 сағат үшін (инфузия уақытының 1 сағатын қоса) дәлелденді.

Микробиологиялық көзқарас тұрғысынан инфузиялық ерітінді шұғыл пайдаланылуы тиіс. Препарат мерзімі өтіп кеткеннен кейін пайдаланылса, сақтау мерзімі мен шарттары үшін пайдаланушы (медициналық қызметкер) жауап береді, әдетте, ол егер сұйылту бақыланған және валидацияланған асептикалық жағдайларда жасалмаса, 2-8°C температурада 24 сағаттан асырылмауы тиіс.

Жою және басқалай жұмыс істеу кезіндегі арнайы сақтандыру шаралары

Джевтана® препаратын цитоуытты агенттермен жұмыс істеуге үйретілген маман ғана дайындап, енгізуі тиіс. Жүкті әйелдер арасынан маман осы препаратпен жұмыс істеуге жіберілмеуі тиіс. Кез келген басқа антинеопластикалық агент жағдайындағы сияқты, оның ерітінділерін дайындаған уақытта Джевтанамен жұмыс істегенде сақтық танытып, препараттың қоршаған ортаға таралуын шектеу, мамандардың қорғанысты жарақталуы (мысалы, қолғаптар) және дайындау шарасы бойынша құрал-жабдықтарды пайдалануға зейін қою керек. Егер Джевтана® онымен жұмыс істедің қандай да бір сатысында теріге тиіп кетсе, теріні шұғыл және мұқият сабынмен және сумен жуыңыз. Егер ол шырышты қабықтармен жанасып кетсе, оларды шұғыл және мұқият сумен жуыңыз.

Инфузиялық ерітіндіге қоспас бұрын инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратты қоса берілген еріткішімен міндетті түрде сұйылтыңыз.

Ескертпе: Джевтана® 60 мг/1.5 мл концентратының құтысы (толтырылу көлемі: 73.2 мг кабазитаксела/1.83 мл) мен еріткіштің құтысында (толтырылу көлемі: 5.67 мл) ерітіндіні дайындау кезінде жоғалтылған сұйықтықтың орнын толтыруға арналған қосымша мөлшерлері бар. Бұл қосымша мөлшерлері концентратты сұйылтқаннан кейін кабазитакселдің 10 мг/мл концентрациясының ерітіндісін алуды қамтамасыз етеді.

Инфузия үшін ерітінді дайындау кезінде келесі екі сатылы сұйылту үдерісін асептикалық жағдайларда жүргізу керек.

№1 саты: Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратты қоса берілген еріткішімен бастапқы сұйылту

- Джевтана концентраты бар құты мен оған қоса берілген еріткішті алып қойыңыз. Концентрат құтысындағы ерітінді мөлдір болуы тиіс.

- құтыны жартылай төңкеріп, еккіштің көмегімен қоса берілген еріткіштің ішіндегісін түгел шығарып алыңыз, әрі оны Джевтана концентратының тиісті құтысына енгізіңіз. Еріткішті енгізгенде көбіктің түзілу мүмкіндігін жоққа тән азайту үшін ішінде концентрат ерітіндісі бар құтының ішкі қабырғасына инені тікелей бағыттаңыз да, еріткішті баяу енгізіңіз.

- еккіш пен инені шығарып, қолмен мөлдір гомогенді ерітінді алынғанша қайта-қайта аударып-төңкеру арқылы абайлап араластырыңыз. Бұл шамамен 45 секунд уақыт алады.

- осы ерітіндіні шамамен 5 минут қойып қойыңыз, сосын ерітіндінің гомогенді және мөлдір екеніне көз жеткізіңіз. Осы уақыт өткеннен кейін көбік сақталса, қалыпты болып саналады.

Концентрат пен еріткіштің алынған қоспасында 10 мг/мл кабазитаксел бар (шығарылған көлемінің 6 мл кем емес). Оны №2 сатыдағы сипаттамасында көрсетілгендей бірден (бір сағат ішінде) еріту керек.

№ 2 саты: Инфузиялық ерітінді дайындау

- науқасқа қажет болатын дозаға орай, градуирленген еккіш көмегімен концентрат пен ішінде 10 мг/мл Джевтана бар еріткіш қоспасының тиісті көлемін шығарыңыз. Мысалы, 45 мг Джевтана дозасы үшін №1 саты үдерісінде дайындалған 4,5 мл концентрат пен еріткіштің қоспасы қажет болады. Тиісті дозаны дайындау үшін концентрат пен еріткіш қоспасының бір құтысынан да көп қажет болуы мүмкін.

- бірінші сатысында сипатталғандай дайындалуынан кейін осы ерітінді құтысының қабырғаларында көбік сақталуы мүмкін екеніне орай, шығарған кезде еккіштің инесін ортасына қарай ұстаған дұрыс.

- инфузияға құрамында ПВХ жоқ ыдысты пайдаланып, шығарылған көлемді инфузияға арналған не 5% глюкоза ерітіндісіне, не 0,9% (9 мг/мл) натрий хлориді ерітіндісіне қосыңыз. Инфузиялық ерітінді концентрациясы 0,10 мг/мл және 0,26 мг/мл арасында болуы тиіс.

- еккішті шығарып, инфузиялық қалтаның немесе бөтелкенің ішіндегісін шайқау қимылдарымен қолмен араластырыңыз.

Инфузияға арналған Джевтана ерітіндісін дереу пайдалану керек. Дегенмен, пайдалану кезіндегі сақтау мерзімі «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде баяндалған айрықша жағдайларда ұзағырақ болуы мүмкін. Парентеральді енгізуге арналған барлық препараттармен болған жағдайдағыдай, алынған инфузиялық ерітіндіні пайдаланар алдында көзбен қарап тексеру керек. Инфузиялық ерітіндінің аса қанықтырылуына орай, уақыт өте ол кристалдануы мүмкін. Мұндай жағдайда ерітіндіні пайдалануға болмайды, оны жойып жіберген жөн.

Енгізген кезде саңылауларының номиналдық өлшемі 0,22 микрометр болатын (сондай-ақ 0,2 микрометрде таңбаланған) инфузиялық жүйеге арналған сүзгіні пайдалану ұсынылады. Джевтана® препаратын дайындау және енгізу үшін инфузиялық сұйықтықтарға арналған ПВХ-дан жасалған

контейнерлерді және инфузия жасауға арналған полиуретаннан жасалған жинақтарды пайдалануға тыйым салынған.

Кез келген пайдаланылмаған өнімдер мен қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес жойып жіберген жөн.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейініне шолу

Жағымсыз реакциялар көріністерінің жиілігі мен ауырлығына қарай бағаланды. Жағымсыз реакциялардың ауырлығы жағымсыз реакциялар критерийлерінің жалпы терминологиясына сай анықталды.

Қуық асты безінің гормонға рефрактерлі обырының барлық ауырлық дәрежелерінде кездескен ең жиі ($\geq 10\%$) жағымсыз реакциялар анемия (97,3%), лейкопения (95,6%), нейтропения (93,6%), тромбоцитопения (47,4%) және диарея (46,6%) болды.

≥ 3 ауырлық дәрежесі кезінде туындайтын анағұрлым жиі ($\geq 5\%$) жағымсыз реакциялар, нейтропения (81.7%), лейкопения (68.2%), анемия (10.5%), фебрильді нейтропения (7.5%), диарея (6.2%) болды.

Джевтананы преднизонмен немесе преднизолонмен біріктіріп қолдану кезінде туындайтын жағымсыз әсерлер

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы, диарея, іш қату
- дисгевзия
- шаршау, астения, пирексия
- жөтел, ентігу
- алопеция
- арқаның ауыруы, артралгия
- гематурия

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$)

- бас ауыру, бас айналу
- шеткері нейропатия, шеткергі сенсорлы нейропатия, парестезия, гипестезия, летаргия, ишиас
- конъюнктивит, көз жасының көп ағуы
- құлақтың шыңылдауы, вертиго
- жыпылықтағыш аритмия, тахикардия
- гипотензия, соның ішінде ортостаздық, гипертензия
- қан кернеулері, гиперемия, терең веналар тромбозы
- ауыз-жұтқыншақ аумағының ауыруы, пневмония
- ауыздың кеберсуі, диспепсия, гастроэзофагеальді-рефлюкс ауруы, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, іш кебу
- геморрой, ректальді қан кету
- аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықеттердің түйілуі, миалгия
- кеуде қуысының қаңқа-бұлшықеттік ауырулары, бүйірдің ауыруы

- бүйрек жеткіліксіздігі, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, гидронефроз, бүйрек шаншулары, дизурия, поллакиурия, несептің ұсталмауы, уретраның тарылуы, несептің іркілуі, жамбастың ауыруы
- тұмау, зостер герпесі, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, кандидоз
- несеп жолдарының инфекциялары, цистит, целлюлит
- сепсис, сепсистік шок
- фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық
- сусыздану, гипокалиемия, гипергликемия
- үрейлену, сананың шатасуы
- терінің құрғауы, эритема
- ісіну, соның ішінде шеткерісі, шырышты қабықтың қабынуы
- ауыру, соның ішінде кеуде қуысындағы
- нашар хал-ахуал, қалтырау, дене салмағының азаюы
- трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы, аспартат-аминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы

Кейбір қолайсыз реакциялар сипаттамасы

Нейтропения және онымен байланысты клиникалық көріністер

≥ 3 дәрежелі нейтропения жиілігі зертханалық деректерге сай 81,7% құрады. Қолайсыз реакциялар, клиникалық және фебрильді нейтропениялар жиілігі, тиісінше, 21,3% және 7,5% құрады. Нейтропения дәрілік препаратты тоқтатуға әкелген ең көп таралған қолайсыз реакция болды (2,4%).

Нейтропения асқынуларына нейтропениялық инфекциялар (0,5%), нейтропениялық сепсис (0,8%) және кейбір жағдайларда өліммен аяқталуға әкелген сепсистік шок (1,1%) жатады.

Г-КСФ қолдану нейтропенияның жиілігі мен ауырлығын төмендетті («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін қараңыз).

Жүрек бұзылулары және аритмиялар

Жүрек қызметінің бұзылуы түріндегі ауырлықтың барлық дәрежелеріндегі қолайсыз реакциялар кабазитаксел пайдалану кезінде жиі кездесті: жүрек аритмиялары ≥ 3 дәрежеде (1,6%), тахикардия жиілігі 1,6% құрады, олардың бір де бірі ≥ 3 дәрежеде болған жоқ, жүрекшелер фибрилляциясы (1,1%), жүрек жеткіліксіздігі (0,5%) болды. Кабазитаксел тобынан бір науқас жүрек жеткіліксіздігінен қайтыс болды, өлімге ұшырататын қарыншалар фибрилляциясы 0,3%, екі пациентте жүректің тоқтап қалуы 0,5% құрады. Зерттеуші пікірі бойынша, жағдайлардың бір де бірі кабазитаксел қолданумен байланысты болмаған.

Басқа патологиялық зертханалық көрсеткіштер

≥ 3 дәрежелі анемия жиілігі, зертханалық талдаулармен расталған АСТ, АЛТ белсенділігі мен билирубин концентрациясының жоғарылауы, тиісінше, 10,6%, 0,7%, 0,9% және 0,6% құрады.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Колит, энтероколит, гастрит, нейтропениялық энтероколит пайда болған жағдайлар байқалды. Асқазан-ішек жолынан қан кету және тесілу, илеус және ішек бітелісі жағдайларының туындауы хабарланды («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

Педиатриялық қауым («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз).

Басқа да ерекше қауымдар

Егде жастағы науқастар қауымы

65 жастағы және одан асқан пациенттерде, олардан жастау пациенттермен салыстырғанда, тиісінше, әлсіздік (29,8%-ға қарсы 40,4%), клиникалық көріністері бар нейтропения (17,6%-ға қарсы 24,2%), астения (14,5%-ға қарсы 23,8%), пирексия (7,6%-ға қарсы 14,6%), бас айналу (4,6%-ға қарсы 10,0%), несеп шығару жолдарының инфекциялары (3,1%-ға қарсы 9,6%) және сусыздану (1,5%-ға қарсы 6,7%) сияқты қолайсыз реакциялар жиірек болды.

Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі мынадай қолайсыз реакциялар: зертханалық талдаулар нәтижелері бойынша нейтропения (73,3%-ға қарсы 86,3%), клиникалық көріністері бар нейтропения (16,8%-ға қарсы 23,8%) және фебрильді нейтропения (6,1%-ға қарсы 8,3%) жиілігі 65 жас шамасындағы пациенттерде, жастау пациенттермен салыстырғанда, жоғары болды.

Болжамды қолайсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препарат тіркелгеннен кейінгі болжамды қолайсыз реакциялар туралы хабарламаның зор маңызы бар. Бұл дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасын бақылауды жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлерінен есеп берудің ұлттық жүйесі арқылы кез келген күдік тудыратын қолайсыз реакциялар жөнінде хабарлау өтініледі.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- кабазитакселге, басқа таксандарға немесе полисорбат 80 қамтылатын препараттың кез келген өзге қосымша заттарына жоғары сезімталдық реакциялары
- нейтрофильдер санының $1,500/\text{мм}^3$ аз болуы
- бауыр функциясының бұзылуы [билирубин $\geq 1x$ ҚЖШ немесе АСТ және/немесе АЛТ $\geq 1,5x$ ҚЖШ]
- сары қызбаға қарсы вакцинамен бір мезгілде егу («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

In vitro сынақтарында кабазитакселдің, ең алдымен, СУР3А арқылы метаболизденетіні (80-90%) дәлелденген.

СУР3А тежегіштері

СУР3А күшті тежегіші кетоконазолды (күніне бір рет 400 мг) қайталап қабылдау кабазитаксел клиренсінің 20%-ға төмендеуіне, сәйкесінше АUC қисығы астындағы ауданының 25%-ға жоғарылауына алып келді.

Сондықтан СҮРЗА күшті тежегіштерінің (мысалы, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) бірге қолданылуын болдырмау керек, өйткені кабазитакселдің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы туындауы мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

СҮРЗА орташа тежегіші апрепитантты бірге қабылдау кабазитакселдің клиренсіне әсер еткен жоқ.

СҮРЗА индукторлары

СҮРЗА күшті индукторы рифампицинді (күніне бір рет 600 мг) қабылдау кабазитаксел клиренсінің 21%-ға артуына, сәйкесінше АUC қисығы астындағы ауданының 17%-ға төмендеуіне алып келді. Осыған байланысты СҮРЗА күшті индукторларын (мысалы, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) бірге қолдану кабазитакселдің қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуіне алып келуі мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Бұдан өзген, науқастар шайқурайды қолдануды қоя тұрғаны дұрыс.

ОАТР1В1

In vitro кабазитаксел ОАТР1В1 органикалық анион-тасымалдаушы полипептидтерінің тасымалдағыш протеиндерін бәсеңдетті. Әсіресе, ұзаққа созылатын (1 сағат) инфузия кезінде және инфузия аяқталғаннан кейін тура 20 минутқа дейін ОАТР1В1 субстраттарымен (мысалы, статиндер, валзартан, репаглинид) өзара әрекеттесу қаупі болуы мүмкін.

Инфузияға дейін, әрі инфузия аяқталғаннан кейін кем дегенде 3 сағат ішінде ОАТР1В1 субстраттары енгізілгенше 12 сағатқа созылатын уақыт аралығы ұсынылады.

Вакцинациялар

Химиялық емнен кейінгі иммуносупрессиясы бар пациенттерге тірі немесе тірі аттенуирленген вакциналар енгізу күрделі немесе өлімге ұшырататын инфекциялы аурулардың дамуын туғызуы мүмкін. Кабазитаксел алатын пациенттерге тірі аттенуирленген вакцина екпелерінен аулақ болу керек. Өлтірілген немесе белсенділігі жойылған вакциналар енгізуге болады, бірақ мұндай вакциналарға жауап реакциясының айқындылығы аз болуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Жоғары сезімталдық реакциялары

Джевтана енгізуді бастар алдында барлық науқастарға премедикация жасау керек («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз).

Жоғары сезімталдық реакцияларын анықтау үшін, әсіресе, алғашқы және екінші инфузия кезінде науқастарға мұқият қадағалау жүргізген жөн. Жоғары сезімталдық реакциялары Джевтана инфузиясы басталғаннан кейін бірнеше минут ішінде-ақ пайда болуы мүмкін, сондықтан гипотензия мен бронх түйілуін емдеуге арналған құрылғы мен аппаратура даяр тұруы тиіс. Жайылған бөртпе (эритема), гипотензия және бронх түйілуін қоса,

ауыр реакциялар болуы мүмкін. Жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары Джевтана енгізудің дереу тоқтатылуын және тиісті ем жүргізілуін талап етеді. Жоғары сезімталдық реакциясы бар науқастарды Джевтанамен емдеуді тоқтату керек («Қолдануға болмайтын жағдайларын» қараңыз).

Нейтропенияның даму қаупі

Американдық клиникалық онкологиялық қоғамның жетекші қағидаларына (ASCO) және/немесе медициналық мекеменің қолданымдағы басшылық қағидаларына сай нейтропенияның асқыну қаупін азайту немесе оларды (фебрильді нейтропения, әсері ұзаққа созылатын нейтропения және нейтропениялық инфекция) емдеу үшін Джевтана алатын науқастар профилактика мақсатында Г-КСФ (гранулоцитарлы колония стимуляциялаушы фактор) алуына болады.

Әсері ұзаққа созылатын нейтропенияның асқынуларына бейімділігі бар, әсері ұзаққа созылатын нейтропенияның жоғары даму қаупінің клиникалық белгілері білінетін науқастар (жасы 65-тен асқан, жалпы нашар хал-ахуал, фебрильді нейтропенияның алдыңғы көріністері, осының алдында ауқымды сәулелену, дене салмағының тапшылығы немесе басқа да күрделі қатарлас аурулар) жағдайында Г-КСФ көмегімен бастапқы профилактикалық шара жасауға болады. Г-КСФ қолдану нейтропенияның жиілігі мен ауырлық дәрежесін шектейді.

Нейтропения Джевтанаға болатын ең кең таралған қолайсыз реакция болып табылады («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Емнің алғашқы циклы кезінде апта сайын, кейіннен әр емдеу циклы алдында препарат дозасын түзету мақсатында толық қан көрінісін бақылап отыру маңызды. Тиісті ем дарымайтын фебрильді нейтропения немесе әсері ұзаққа созылатын нейтропения жағдайында дозаны азайту керек («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз).

Нейтрофилдер $\geq 1,500/\text{мм}^3$ деңгейіне дейін қалпына келгенде емдеуді жаңғыртқан жөн («Қолдануға болмайтын жағдайларын» қараңыз).

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Абдоминальді ауыру және әлсіздік, қызба, тұрақты іш қатулар, нейтропениясы бар немесе онсыз диарея сияқты симптомдар ауыр асқазан-ішектік уыттанудың ерте көріністері болуы мүмкін және оларға баға беріліп, дер мезгілінде емделуі тиіс. Кабазитакселмен емдеуді кейінге қалдыру немесе тоқтату қажет болуы мүмкін.

Жүрек айну, құсу, диарея және сусызданудың пайда болу қаупі

Егер науқастарда кабазитаксел енгізгеннен кейін диарея пайда болса, оны диареяға қарсы кең таралған дәрілік заттармен емдеуге болады. Науқастарды регидратациялау үшін тиісті шаралар қабылдау керек. Диарея іш қуысы-жамбас аумағына алдын ала сәулелі ем алған науқастарда жиірек болуы мүмкін. Сусыздану 65 жас шамасындағы және одан асқан науқастарда бәрінен жиі кездеседі. Науқастарды регидратациялау, қандағы электролиттер, әсіресе, калий деңгейін бақылау және түзету бойынша

тиісті шаралар қабылдау керек. ≥ 3 дәрежелі диарея жағдайында дозаны азайту немесе емдеу циклын кейінге қалдыру қажет болуы мүмкін («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз). Егер науқастарда жүрек айну немесе құсу болса, оларды құсуға қарсы кең таралған дәрілермен емдеуге болады.

Ауыр асқазан-ішек реакцияларының қаупі

Кабазитаксел алған пациенттерде, өліммен аяқталуды қоса, асқазан-ішек (АІ) жолынан қан кету және тесілу, илеус, колит жағдайлары тіркелген («Жағымсыз құбылыстарын» қараңыз). Асқазан-ішек асқынуларының даму қаупі көбірек: нейтропениясы бар, егде жастағы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП), антитромбоцитарлық препараттар немесе антикоагулянттар бір мезгілде қолданылатын пациенттерде, сондай-ақ осының алдында жамбасына сәулемен ем алған немесе ойық жара және АІ қан кету сияқты асқазан-ішек аурулары бар пациенттерде емдеуді абайлап жүргізген жөн.

Шеткері нейропатия

Кабазитаксел алған науқастарда шеткері нейропатия, шеткері сенсорлы нейропатия (мысалы, парестезия, дизестезия) және шеткері моторлы нейропатия жағдайлары болды. Джевтанамен емделіп жүрген науқастарға нейропатия симптомдары (аяқ-қолдың ауыруы, ашыту сезінуі, шаншып кетуі, ұйып қалуы немесе әлсіреуі сияқты) білінген жағдайда олар осы жөнінде емдеуді жалғастырмас бұрын өз емдеуші дәрігерлеріне мәлім еткені жөн. Әр емделудің алдында дәрігер нейропатияның болуын немесе оның нашарлауын бағалауы керек. Емдеуді жай-күй жақсарғанша және симптомдар жоғалғанша кейінге қалдырған дұрыс. Джевтана дозасын ≥ 2 дәрежелі персистирленетін шеткергі нейропатия жағдайында 25 мг/м^2 мөлшерінен 20 мг/м^2 дейін азайту керек («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз).

Анемия

Анемия кабазитакселді қабылдаған пациенттерде байқалған («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Кабазитакселмен емдеудің алдында немесе егер пациентте анемияның немесе қан жоғалтудың белгілері мен симптомдары көрініс берсе, гемоглобин деңгейін тексеру қажет. Препаратты гемоглобині $<10 \text{ г/дл}$ пациенттерге сақтықпен тағайындау және клиникалық көрсетілімдерге сәйкес тиісінше шараларды қолдану керек.

Бүйрек жеткіліксіздігінің қатері

Бүйрек аурулары сепсистің, диарея, құсу және обструкциялық уропатия салдарынан ауыр сусызданудың дамуымен байланысты тіркелген. Өліммен аяқталған жағдайларды қоса, бүйрек жеткіліксіздігі байқалды. Себебін анықтау үшін тиісті шаралар қабылдап, оны анықтау кезінде қарқынды ем жүргізген жөн.

Кабазитакселмен емделудің бүкіл кезеңінде жеткілікті гидратацияны қамтамасыз ету керек. Науқастарға несептің тәуліктік көлеміндегі барлық елеулі өзгерістер туралы дереу дәрігерге хабарлауға кеңес беру керек. Сарысудағы креатининнің бастапқы деңгейін анықтап, оны қан көрінісін

әрбір талдаған сайын және науқас несеп мөлшерінің өзгеруіне шағымданатын әр жолы тексеріп отырған дұрыс. Кабазитакселмен емдеуді СТАЕ 4.0 бойынша ≥ 3 дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі жағдайында тоқтату қажет.

Жүрек аритмияларының қауіпі

Жүрек аритмиясы, тахикардия және жыпылықтағыш аритмия жағдайлары туралы хабарланды («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Егде жастағы адамдар

Егде жастағы адамдар (≥ 65 жас), нейтропения мен фебрильді нейтропенияны қоса, кейбір қолайсыз реакциялардың дамуына көбірек бейім болуы мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Джевтана® препаратымен емдеу қарсы көрсетілімді («Қолдануға болмайтын жағдайларын» қараңыз).

Өзара әрекеттесулер

СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен бірге бір мезгілде енгізбеген жөн, өйткені олар кабазитакселдің плазмалық концентрацияларын арттыруы мүмкін («Қолдану тәсілі және дозаларын», «Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

СҮРЗА4 күшті индукторларымен бірге бір мезгілде енгізуден аулақ болу керек, өйткені олар кабазитакселдің плазмалық концентрацияларының төмендеуіне әкелуі мүмкін («Қолдану тәсілі және дозаларын», «Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

Қосымша заттар

Еріткіш құрамында 14 мл сыраға немесе 6 мл шарапқа баламалы 573,3 мг 96% этанол (15% к./к.) бар болғандықтан, алкогольмен зардап шегетін тұлғаларға препаратты тағайындағанда айрықша сақтық таныту керек.

Бұл дәйек жоғары қауіп топтарында да (бауыр ауруы немесе эпилепсиясы бар науқастар) ескерілуі тиіс.

Жүктілік

Кабазитакселді жүкті әйелдерде пайдалану жөнінде деректер жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері аналар үшін уытты болатын дозалар тұсындағы ұрпақ өрбітуге уыттылығын, сондай-ақ кабазитакселдің плаценталық бөгет арқылы өтетінін дәлелдеді. Басқа да цитоуытты дәрілік препараттар сияқты, кабазитаксел экспозициясына ұшыраған жүкті әйелдердің шаранасына зиян келтіруі мүмкін.

Осы препарат жүктілік кезінде, сондай-ақ жүкті болуды жоспарлайтын және контрацепция пайдаланбайтын әйелдерге ұсынылмайды.

Лактация кезеңі

Клиникаға дейінгі зерттеулер кабазитаксел мен оның метаболиттерінің ана сүтіне бөлінетінін көрсетті. Емшек еметін сәбиге қауіп болуын жоққа шығаруға болмайды.

Емшекпен қоректендіру кезеңінде кабазитаксел қолдануға болмайды.

Фертильділігі

Клиникаға дейінгі зерттеулер кабазитакселдің қандай да бір функционалдық ықпалсыз ұрпақ өрбіту жүйесін зақымдайтынын көрсетті. Соның өзінде, клиникаға дейінгі зерттеулердегі таксандардың фармакологиялық белсенділігін, олардың гендік уыттылық қуатын және осы кластағы бірнеше қосылыстардың фертильділікке әсер етуін ескеріп, оның ерлер фертильділігіне ықпал ететінін жоққа шығаруға болмайды.

Ерлер жыныс жасушаларына әсерін тигізуі мүмкін екеніне және ұрық сұйықтығы арқылы болжамды экспозициясына орай, кабазитакселмен емделіп жүрген ерлерге бүкіл емдеу кезеңінде тиімді контрацепция қолдану керек, әрі кабазитакселдің соңғы дозасынан кейін оларға контрацепцияны тағы да 6 ай жалғастыруға кеңес беріледі. Кабазитакселдің, еркектің ұрық сұйықтығына әсер етуі мүмкіндігінің зор болуына байланысты, кабазитакселмен емделіп жүргендер барлық емдеу кезеңі бойына серіктестерімен жыныстық қатынастарын тоқтатуы тиіс. Кабазитакселмен емделуі тиіс ерлерге емдеуге дейін шәуһетін консервациялау ұсынылады.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Қауіпсіздік бейінінің негізінде кабазитаксел автокөлікті және жұмысшы механизмдерді басқару қабілетіне орташа дәрежеде ықпал етуі ықтимал, себебі ол шаршау сезімі мен бас айналуын туғызуы мүмкін. Пациенттерге, егер емделу кезінде олар аталған қолайсыз реакцияларды сезінсе, автокөлік басқарудан және механизмдермен жұмыс істеуден бас тарту ұсынылады.

Артық дозалануы

Симптомдары: Джевтананың антидоты белгісіз. Артық дозалануының күтілетін асқынулары сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және асқазан-ішектік бұзылулар сияқты жағымсыз реакциялардың күшеюі болып табылады.

Емі: артық дозаланған жағдайда науқасты арнайы мамандандырылған бөлімге орналастырып, қатаң бақылауға алу және Г-КСФ қамтылатын тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Бір қаптамада концентраты бар бір құты және еріткіші бар бір құты бар.

Концентрат: «flip-off» типті ашық-жасыл түсті пластмасса қақпақшамен жабылған, алюминий қалпақшамен қаусырылған, хлорбутил резеңкеден жасалған сұр тығынмен тығындалған сыйымдылығы 15 мл (I тип) мөлдір шыны құтыдағы 1,5 мл концентрат. Әр құтыда 1,5 мл номиналдық көлемге 60 мг кабазитакселден бар (толтыру көлемі 1,83 мл-ге 73,2 мг кабазитаксел). Осы толтыру көлемі Джевтананы даярлау барысында қоспаны әзірлеу кезінде жоғалған сұйықтық орнын толтыру үшін анықталды. Бұл қайта толтыру қоса берілген еріткіштің ішіндегісімен түгел Джевтананы сұйылтудан соң шығарылатын қоспаның ең аз көлемі 6

мл құрайтынын және ішінде 10 мг/мл Джевтана болатынын кепілдейді, бұл таңбасында көрсетілген ампуладағы 60 мг мөлшерге сәйкес келеді.

Еріткіші: «flip-off» типті түссіз пластмасса қақпақшамен жабылған, алтын түсті алюминий қалпақшамен қаусырылған, хлорбутил резеңкеден жасалған сұр тығынмен тығындалған сыйымдылығы 15 мл (I тип) мөлдір шыны құтыдағы 4,5 мл еріткіш. Әр құтының ішінде 4,5 мл номиналдық көлем бар (толтыру көлемі 5, 67 мл). Осы толтыру көлемі Джевтананы даярлау барысында анықталды, ал қайта толтыру еріткіші бар құтының ішіндегісін түгел 60 мг Джевтана концентратына қосқаннан кейін қоспадағы Джевтана концентрациясының 10 мг/мл құрайтынын кепілдейді.

1 құты концентрат пен еріткіштен мөлдір тұғырға салынады.

1 тұғырдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

30 °C-ден төмен температурада сақтау керек.

Тоңазытқышта сақтауға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Ашылуынан кейін

Концентраты мен еріткіші бар құтыларды олар ашылғаннан кейін бірден пайдалану керек. Егер олар бірден пайдаланылмаса, онда пайдаланылған жағдайдағы сақтау мерзімі және оның шарттары үшін пайдаланушы жауап береді.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Орналасқан мекенжайы: Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи-авентис групп, Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com