

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 ж. « 15 » _____ 06 _____
№ N029655 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша нұсқаулық)**

Джевтана®

Саудалық атауы

Джевтана®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Кабазитаксел

Дәрілік түрі, дозасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Өсімдік тектес алколоидтар. Таксандар.
Кабазитаксел.

АТХ коды L01CD04

Қолданылуы

- доцетаксел қамтылған режим бойынша алдын ала емделген қуық асты
безінің кастрацияға төзімді метастаздық обыры бар ересек пациенттерді
емдеу үшін преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімде

Қолданудың басталуына дейін қажетті сақтану шаралары

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- кабазитакселге немесе басқа таксандарға немесе полисорбат 80 немесе кез келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық
- нейтрофилдер санының $1,500/\text{мм}^3$ аз болуы
- ауырлығы ауыр дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі
[жалпы билирубин $> 3 \times$ ҚЖШ]
- сары қызбаға қарсы вакцинамен бір мезгілде қолдану

Қолдану кезінде қажетті сақтану шаралары

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолданудан сақтану керек, өйткені олар кабазитакселдің плазмалық концентрациясын арттыруға қабілетті. Егер кабазитаксел мен СҮРЗА күшті тежегішін бір мезгілде қолданбау мүмкін болмаса, кабазитаксел уыттылығын мұқият қадағалау және дозасын азайту мәселесін қарастыру керек.

СҮРЗА4 күшті индукторларымен бірге бір мезгілде қолданудан сақтану керек, өйткені олар кабазитакселдің плазмалық концентрациясын төмендетуге әкелуі мүмкін.

Қосымша заттар

Еріткіш құрамына 573,3 мг 96% этанол (көлемге 15% көлем) кіреді, бұл 14 мл сыраға немесе 6 мл шарапқа баламалы. Демек, препарат алкоголизмнен зардап шегіп жүрген тұлғаларға тағайындалғанда сақтық таныту керек.

Бұл дерек бауыр ауруы немесе эпилепсиясы бар пациенттер сияқты жоғары қауіп топтарында да ескерілу керек.

Үйлесімсіздігі

Бұл дәрілік препаратты, «Қолдану жөніндегі нұсқаулар» 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.

Сақтау

Ашылуынан кейін

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

Концентратты еріткішпен алғаш сұйылтудан кейін

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

Инфузиялық ыдыста (қалта, бөтелке) түпкілікті сұйылтудан кейін инфузиялық ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы қоршаған орта температурасында 8 сағат үшін (инфузия уақытының 1 сағатын қоса) және салқындету жағдайларында 48 сағат үшін (инфузия уақытының 1 сағатын қоса) дәлелденді.

Микробиологиялық тұрғыдан инфузиялық ерітінді шұғыл пайдаланылуы тиіс. Препарат мерзімі өтіп кеткеннен кейін пайдаланылса, сақтау мерзімі және шарттары үшін пайдаланушы (медициналық қызметкер) жауап

береді, әдетте, ол егер сұйылту валидацияланған асептикалық жағдайларда бақылаумен жасалмаса, 2-8°C температурада 24 сағаттан асырылмауы тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

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

СҮРЗА тежегіштері (СҮРЗА қосалқы тектестігі изоферменттерінің тежегіштері)

СҮРЗА күшті тежегіші - кетоконазолды (күніне бір рет 400 мг) қайталап қабылдау кабазитаксел клиренсінің 20% төмендеуіне, тиісінше, АUC қисығы астындағы ауданның 25% ұлғаюына алып келді. Сондықтан СҮРЗА күшті тежегіштерін (мысалы, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) бірге қолданудан сақтану керек, өйткені қан плазмасында кабазитаксел концентрациясының жоғарылауы туындауы мүмкін.

СҮРЗА орташа тежегіші - апрепитантты бірге қабылдау кабазитаксел клиренсіне әсерін тигізбеді.

СҮРЗА индукторлары (СҮРЗА қосалқы тектестігі изоферменттерінің индукторлары)

СҮРЗА күшті индукторы - рифампицинді (күніне бір рет 600 мг) қайталап қабылдау кабазитаксел клиренсінің 21% артуына, АUC қисығы астындағы ауданының тиісінше 17% төмендеуіне әкелді. Осыған байланысты, СҮРЗА күшті индукторларын (мысалы, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) бірге қолдану қан плазмасында кабазитаксел концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Бұдан бөлек, науқастар шайқурайды қолданудан бас тарту керек.

ОАТР1В1 (органикалық аниондарды тасымалдаушы полипептид субстраттары)

In vitro кабазитаксел ОАТР1В1 органикалық анион-тасымалдаушы полипептидтерінің тасымалдағыш протеиндерін бәсеңдетті. ОАТР1В1 субстраттарымен (мысалы, статиндер, валзартан, репаглинид) өзара әрекеттесу қаупі, әсіресе, 1 сағатқа созылатын инфузия кезінде және инфузия аяқталған соң тура 20 минутқа дейін болуы мүмкін.

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

Вакцинациялар

Химиялық емнен кейінгі иммуносупрессиясы бар пациенттерге тірі немесе тірі аттенуирленген вакциналар енгізу күрделі немесе өлімге ұшырататын инфекциялық аурулар дамуын туғызуы мүмкін. Кабазитаксел алатын пациенттер тірі аттенуирленген вакцина екпелерінен аулақ болу керек. Өлтірілген немесе белсенділігі жойылған вакциналар енгізуге болады, бірақ ондай вакциналарға жауап реакциясы аз білінуі мүмкін.

Айрықша сақтандырулар

Аса жоғары сезімталдық (жоғары сезімталдық) реакциялары

Джевтана енгізуді бастар алдында барлық науқастарға премедикация жасау керек.

Жоғары сезімталдық реакцияларын анықтау үшін, әсіресе, алғашқы және екінші инфузия кезінде науқастарға мұқият қадағалау жүргізген жөн. Жоғары сезімталдық реакциялары Джевтана инфузиясын бастаудан кейін бірнеше минут ішінде-ақ туындауы 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.

Сүйек кемігінде қан түзілуінің бәсеңдеуі

Нейтропения, анемия, тромбоцитопения немесе панцитопения түрінде көрініс беретін сүйек кемігінде қан түзілуінің бәсеңдеуі дамуы мүмкін (төмендегі «Нейтропения даму қаупі» және «Анемия» қосалқы бөлімдерінде берілген ақпаратты қараңыз).

Нейтропенияның даму қаупі

Американдық клиникалық онкология қоғамының (ASCO) жетекші қағидаларына және/немесе медициналық мекеменің қолданыстағы жетекшілікке алған қағидаларына сай нейтропениялық асқынулардың туындау қаупін азайту және/немесе оларды (фебрильді нейтропения, әсері ұзаққа созылатын нейтропения және нейтропениялық инфекция) емдеу үшін Джевтана алатын науқастар профилактикалық мақсатта Г-КСФ (гранулоцитарлық колония стимуляциялаушы фактор) алуына болады.

Ұзаққа созылатын нейтропения кезінде асқынулардың артуына бейімділігі бар, ұзаққа созылатын нейтропенияның жоғары даму қаупінің клиникалық белгілері (65 жастан асқан кезең, жалпы нашар хал-ахуал, фебрильді нейтропенияның алдыңғы көріністері, осының алдындағы қарқынды сәулемен ем, нашар тамақтану немесе басқа күрделі қатарлас аурулар) білінетін пациенттерде Г-КСФ көмегімен бастапқы профилактика шарасын жасауға болады. Г-КСФ қолдану нейтропенияның жиілігін және ауырлық дәрежесін шектейді.

Нейтропения кабазитакселге ең кең таралған қолайсыз реакция болып табылады. Емдеудің алғашқы циклы (1 цикл) уақытында және емдеудің әр жаңа циклы алдында препарат дозасын түзету мақсатында толық қан көрінісін апта сайын бақылап отыру қажет болады. Фебрильді нейтропения немесе әсері ұзаққа созылатын нейтропения жағдайында тиісті ем жүргізілуіне қарамастан дозаны азайту керек.

Нейтрофилдер $\geq 1,500/\text{мм}^3$ деңгейіне дейін қалпына келгенде емдеуді жаңғыртқан жөн.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Іш аумағындағы ауыру және ауырсыну, қызба, тұрақты іш қату, нейтропениямен немесе онсыз диарея сияқты симптомдар асқазан-ішектің ауыр уыттануының ерте көріністері болуы мүмкін. Осындай симптомдардың бар-жоғын жүйелі тексеру және олар туындаған жағдайда дер мезгілінде ем жүргізу қажет. Қажет болса, кабазитакселмен емдеуді кейінге қалдыруға немесе тоқтатуға болады.

Жүрек айну, құсу, диарея және сусызданудың пайда болу қаупі

Егер науқастарда кабазитаксел енгізуден кейін диарея дамыса, оны диареяға қарсы кең таралған дәрілік заттармен емдеуге болады. Пациенттерді регидратациялау үшін тиісті шаралар қабылдау керек. Диарея абдоминальді-жамбас аумағына алдын ала сәулелі ем алған пациенттерде жиірек болуы мүмкін. Сусыздану 65 жастағы және одан асқан науқастарда бәрінен жиірек кездеседі. Науқастарды регидратациялау, қандағы электролиттер, әсіресе, калий деңгейін бақылау және түзету бойынша тиісті шаралар қабылдау керек. ≥ 3 дәрежедегі диарея жағдайында дозаны азайту немесе емдеу циклын кейінге қалдыру қажет болуы мүмкін. Егер науқастарда жүрек айну немесе құсу болса, оларды құсуға қарсы кең таралған дәрілермен емдеуге болады.

Ауыр асқазан-ішек реакцияларының даму қаупі

Кабазитаксел алған пациенттерде, өліммен аяқталуды қоса, асқазан-ішектен (AI) қан кету және тесілу, илеус, колит жағдайлары тіркелді. Асқазан-ішек асқынуларының даму қаупі зор, атап айтқанда: нейтропениясы бар, егде жастағы пациенттерде, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (КҚСП), антитромбоцитарлық препараттарды немесе антикоагулянттарды бір мезгілде қолданғанда, сондай-ақ осының алдында жамбасына сәулемен ем алған немесе ойық жара және AI қан кету сияқты асқазан-ішек аурулары бар пациенттерде емдеуді абайлап жүргізген жөн.

Шеткері нейропатия

Кабазитаксел алған науқастарда шеткері нейропатия, шеткері сенсорлық нейропатия (мысалы, парестезия, дизестезия) және шеткері моторлық нейропатия жағдайлары болды. Джевтанамен емделіп жүрген науқастарға нейропатия симптомдары (ауыру, ашытуды сезіну, шаншу, ұйып қалу немесе аяқ-қолдың әлсіреуі сияқты) білінген жағдайда олар осы жөнінде емдеуді жалғастырмас бұрын өз емдеуші дәрігерлеріне мәлімдеу керек. Әр емделу алдында дәрігер нейропатияның болуын немесе оның нашарлауын бағалауы керек. Емдеуді жай-күй жақсарғанша және симптомдар жоғалғанша кейінге қалдырған дұрыс. Джевтана дозасын ≥ 2 дәрежедегі персистирленетін шеткері нейропатия жағдайында 25 мг/м^2 мөлшерінен 20 мг/м^2 дейін азайту керек.

Анемия

Анемия кабазитаксел қабылдаған пациенттерде байқалды. Кабазитакселмен емдеудің алдында немесе егер пациентте анемия белгілері немесе симптомдары немесе қан жоғалту болса, гемоглобин

деңгейін тексеру қажет. Препаратты гемоглобині <10 г/дл пациенттерге сақтықпен тағайындау және клиникалық көрсетілімдерге сәйкес тиісті шараларды қабылдау керек.

Бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі

Бүйрек функциясының бұзылулары сепсис дамуымен, диарея, құсу және обструкциялық уропатия салдарынан ауыр сусызданумен байланысты хабарланды. Өліммен аяқталу жағдайларын қоса, бүйрек жеткіліксіздігі байқалды. Себебін анықтау үшін тиісті шаралар қабылдау керек және ондай жағдай болғанда 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. Сарысуда креатининнің бастапқы деңгейін анықтап, оны қан көрінісін әрбір талдаған сайын және науқас несеп мөлшерінің өзгеруіне шағымданған әр жолы бақылап отыру қажет. Кабазитакселмен емдеуді СТАЕ 4.0 бойынша ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі дамыған жағдайда тоқтату керек.

Респираторлық бұзылулар

Интерстициальді пневмония/пневмонит және өкпенің интерстициальді ауруларының дамуы, оның ішінде өліммен аяқталуы туралы хабарланды («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Симптомдардың жаңасы дамығанда немесе бұрыннан бар симптомдары нашарлап кеткенде дереу мұқият мониторинг өткізу және тиісті ем жүргізу қажет. Диагноз анықталуына дейін кабазитакселмен емді тоқтата тұру ұсынылады. Симптоматикалық емді мезгілінде қолдану жай-күйін жақсартуы мүмкін. Кабазитакселмен емдеуді жалғастырудың пайдасын мұқият бағалау керек.

Жүрек ырғағы бұзылуының даму қаупі

Жүрек ырғағы бұзылуының, бәрінен жиірек тахикардия және жыпылықтағыш аритмияның дамуы туралы хабарланды («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы адамдар (≥ 65 жас), нейтропения мен фебрильді нейтропенияны қоса, кейбір қолайсыз реакциялардың дамуына бейімдеу болуы мүмкін.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ауыр дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі (жалпы билирубин >3 бастап \times ҚЖШ) бар пациенттер үшін Джевтана[®] препаратымен емдеу қарсы көрсетілімді.

Ауырлығы жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі (жалпы билирубин >1 <1.5 дейін \times ҚЖШ немесе АСТ $> 1.5 \times$ ҚЖШ) бар пациенттер үшін дозаны азайту керек.

Педиатрияда қолдану

Джевтананың қауіпсіздігі мен тиімділігі балаларда және 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде анықталмады.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Жүктілік

Кабазитакселді жүкті әйелдерде қолдану жөнінде деректер жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері аналар үшін уытты болатын дозаларында ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылығын, сондай-ақ кабазитакселдің плаценталық бөгет арқылы өтетінін дәлелдеді. Басқа да цитоуытты дәрілік препараттар сияқты, кабазитаксел экспозицияға 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. Дегенмен де, клиникаға дейінгі зерттеулердегі таксандардың фармакологиялық белсенділігін, олардың гендік уытты қуатын және осы кластағы бірнеше қосылыстардың фертильділікке әсер етуін ескеріп, оның ерлер фертильділігіне ықпал ететінін жоққа шығаруға болмайды.

Ерлердің жыныс жасушаларына әсерін тигізуі мүмкін екеніне және ұрық сұйықтығы арқылы болуы мүмкін экспозициясына орай, кабазитакселмен емделіп жүрген ерлерге бүкіл емдеу кезеңінде тиімді контрацепция қолдану керек, әрі кабазитакселдің соңғы дозасынан кейін оларға контрацепцияны тағы 6 ай жалғастыруға кеңес беріледі. Кабазитакселдің, еркектік ұрық сұйықтығына зор әсер ету мүмкіндігіне байланысты, кабазитакселмен емделіп жүргендер бүкіл емдеу мерзімі бойына жұптастарымен жыныстық қатынас жасауды тоқтатуы тиіс. Кабазитакселмен емделу алдындағы ерлерге емдеуге дейін шәуһет консервациясын жасау ұсынылады.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Кабазитаксел автокөлікті және жұмыс механизмдерін 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 тартуға кеңес беріледі.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Джевтана® препаратын қолдану цитоуытты препараттарды қолдануға мамандандырылған бөлімдермен шектелуі тиіс, оны тек қана обырға қарсы химиялық ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен енгізу

керек. Гипотензия мен бронх түйілуі сияқты жоғары сезімталдықтың күрделі реакцияларын емдеуге арналған құрылғы және аппаратура қолда бар болуы тиіс.

Премедикация

Ұсынылған премедикация режимін жоғары сезімталдық көріністерінің қаупі мен ауырлығын азайту үшін мынадай вена ішіне препараттар пайдаланумен Джевтананы әр жолы 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).

Құсуға қарсы профилактика ұсынылады: оны қажеттілігіне қарай пероральді 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 қабылданатын 10 мг пероральді преднизон немесе преднизолонмен біріктірілімде әр 3 аптада бір сағаттық вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін 25 мг/м² құрайды.

Енгізу әдісі және жолы

Джевтана® препаратын цитоуытты агенттермен жұмыс істеуге үйретілген персонал ғана дайындап, енгізуі тиіс. Жүкті әйелдер арасынан персонал 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 істеудің 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.

Араластыру және сұйылту алдында бұл бөлімді **ТОЛЫҚ** оқып шығыңыз. Қолдану алдында Джевтана® препаратының **ЕКІ** сұйылтуын жүргізу қажет. Төменде берілген дайындау бойынша нұсқауларды қадағалаңыз.

Ескертпе: Джевтана® 60 мг/1.5 мл концентратының құтысы (толтырылу көлемі: 73.2 мг кабазитаксел/1.83 мл) мен еріткіштің құтысында (толтырылу көлемі: 5.67 мл) ерітіндіні дайындау кезінде жоғалған сұйықтық орнын толтыруға арналған қосымша мөлшерлері бар. Бұл қосымша мөлшерлер концентратты қоса берілетін еріткіштің бүкіл

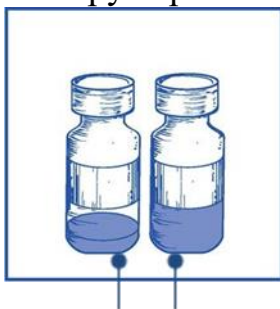
ішіндегісімен түгел сұйылтудан кейін 10 мг/мл концентрациядағы кабазитаксел ерітіндісін алуды қамтамасыз етеді.

Инфузия үшін ерітінді дайындау кезінде келесі екі сатыдағы сұйылту үдерісін асептикалық жағдайларда жүргізген жөн.

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

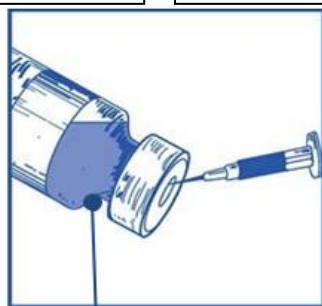
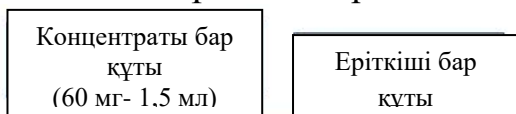
1.1 саты

Джевтана концентраты бар құтыны және оған қоса берілген еріткішті тексеру керек. Концентрат ерітіндісі және еріткіш мөлдір болуы тиіс.



1.2 саты

Құтыны жартылай төңкеріп, шприц көмегімен қоса берілген еріткіштің ішіндегісін түгел шығарып алыңыз.



Еріткіші бар

1.3 саты

Ішіндегісін түгел концентрат бар тиісті құтыға енгізіңіз.



Концентрат пен
еріткіш қоспасы
10 мг/мл

Еріткіші бар
құты

Еріткішті енгізгенде көбіктің түзілу мүмкіндігін жоққа тән азайту үшін ішінде концентрат ерітіндісі бар құтының ішкі қабырғасына инені тура бағыттап, еріткішті баяу енгізіңіз.

Алынған ерітіндіде 10 мг/мл кабазитаксел бар.

1.4 саты

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



Концентрат пен еріткіш қоспасы
10 мг/мл

1.5 саты

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 еріткіш
қоспасы 10 мг/мл

Концентрат пен еріткіштің алынған қоспасында 10 мг/мл кабазитаксел бар (шығарылған көлемінің 6 мл мөлшерінен кем емес).

Екінші сұйылтуды №2 сатыдағы сипаттамасында көрсетілгендей бірден 1 сағат ішінде жүргізу керек.

Тиісті дозаны дайындау үшін концентрат пен еріткіш қоспасының бір құтысынан да көп қажет болуы мүмкін.

№ 2 саты: Инфузиялық ерітінді дайындау үшін екінші (қорытынды) сұйылту

2.1 саты

Бөліктерге бөлінген шприц көмегімен стерильді жағдайларда 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.



Концентрат пен еріткіш
қоспасы 10 мг/мл

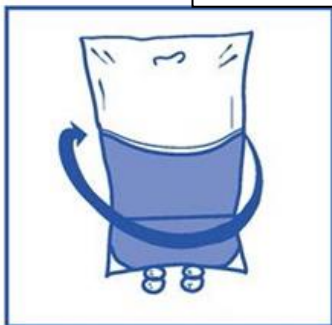
№1 сатысында сипатталғандай дайындалуынан кейін осы ерітінді құтысының қабырғаларында көбік сақталуы мүмкін екеніне орай, шығарған кезде шприц инесін ортасына қарай ұстаған дұрыс.

2.2 саты

Инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі

Концентрат пен еріткіш қоспасының қажетті көлемі

Инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі



Инфузияға құрамында ПВХ кірмейтін ыдысты пайдалану және шығарылған көлемді инфузияға арналған не 5% глюкоза ерітіндісіне, не 0,9% (9 мг/мл) натрий хлориді ерітіндісіне қосу керек. Инфузиялық ерітінді концентрациясы 0,10 мг/мл және 0,26 мг/мл арасында болуы тиіс.

2.3 саты

Шприцті шығарып, инфузиялық қалтаның немесе бөтелкенің ішіндегісін шайқау қимылдарымен қолмен араластыру керек.

2.4 саты

Парентеральді енгізуге арналған барлық препараттармен болған жағдайдағы сияқты, алынған инфузиялық ерітіндіні пайдаланар алдында көзбен қарап тексеру керек. Инфузиялық ерітіндінің аса қанықтырылуына орай, уақыт өте ол кристалдануы мүмкін. Ондай жағдайда ерітіндіні қолдануға болмайды, оны жойып жіберген жөн.



Инфузиялық ерітіндіні кідіріссіз пайдалану керек. Енгізу кезінде 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 сұйықтықтар үшін ПВХ-дан жасалған контейнерлерді және инфузия жасау үшін полиуретаннан жасалған жинақтарды пайдалануға тыйым салынды.

Джевтана препаратын, жоғарыда аталғандарды қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

Кез келген пайдаланылмаған препарат немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: кабазитаксел антидоты белгісіз. Артық дозалануының күтілетін асқынулары сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және асқазан-ішек бұзылулары сияқты жағымсыз реакциялардың күшеюі болып табылады.

Емі: науқасты артық дозалану жағдайында арнайы мамандандырылған бөлімге орналастырып, қатаң қадағалау жүргізу және Г-КСФ қамтылатын тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек. Сондай-ақ басқа симптоматикалық ем жүргізген жөн.

Тоқтату симптомдары қаупінің болуына көрсетілім

Егер науқаста келесі қолайсыз реакциялар туындаса, енгізілген дозаны түзеткен жөн (дәрежелері Қолайсыз реакцияларға арналған терминологияның жалпы критерийлеріне (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 4.0) сәйкес көрсетілген).

Кабазитакселмен ем алатын пациенттерде қолайсыз реакциялар кезінде ұсынылатын дозаларын өзгерту

Қолайсыз реакциялар	Енгізілетін дозаны өзгерту
Ұзаққа созылатын ≥ 3 дәрежедегі нейтропения (1 аптадан ұзақ), Г-КСФ (гранулоцитарлық колония стимуляциялаушы фактор) қоса, тиісті емдеуге қарамастан	Нейтрофилдер саны >1500 жасуша/ мм^3 болғанша емдеуді кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ мөлшерінен $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ дейін азайту
Фебрильді нейтропения немесе нейтропениялық инфекция	Қолайсыз реакция симптомдарының азаюына немесе басылуына дейін және $>1,500$ жасуша/ мм^3 нейтрофилдер саны қалпына келгенше емдеуді кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ мөлшерінен $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ дейін азайту

Сұйықтық пен электролиттер орнын толтыруды қоса, тиісті емдеуге қарамастан, ≥ 3 дәрежедегі диарея немесе персистирленетін диарея	Емдеуді жағымсыз реакциялар симптомдары азайғанша немесе жойылғанша кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м^2 мөлшерінен 20 мг/м^2 дейін азайту
≥ 2 дәрежедегі шеткері нейропатия	Емдеуді симптомдары азайғанша кейінге қалдыру, артынан Джевтана дозасын 25 мг/м^2 мөлшерінен 20 мг/м^2 дейін азайту.

Егер пациентте препарат 20 мг/м^2 дозада енгізілгенде жоғарыда көрсетілген реакциялардың қандай да бірінің туындауы жалғасса, препарат дозасын 15 мг/м^2 дейін азайту немесе Джевтана® препаратымен емдеуді толық тоқтату ұсынылады. Препараттың 20 мг/м^2 төмен дозада қолдану деректері шектеулі.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Жағымсыз реакциялар көріністерінің жиілігіне және 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 (95,7%), нейтропения (93,5%), тромбоцитопения (47,4%) және диарея (46,6%) болды.

Кабазитаксел алған топта ең көп жиі кездескен жағымсыз реакциялары ($\geq 3\%$) нейтропения (81.7%), лейкопения (68.2%), анемия (10.5%), фебрильді нейтропения (7.5%), диарея (6.2%) болды.

Кабазитакселмен ем алған 68 пациентте (18.3%) жағымсыз реакциялар дамуы салдарынан емдеуді тоқтату орын алды. Кабазитакселмен емдеуді тоқтатуға әкелген өте жиі кездесетін жағымсыз реакция нейтропения болды.

Джевтананы преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімде қолдану кезінде туындайтын жағымсыз әсерлер

Өте жиі ($\geq 1/10$)

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

Жуі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- бас ауыру, бас айналу
- шеткері нейропатия, шеткері сенсорлық нейропатия, парестезия, гипестезия, летаргия, ишиас
- конъюнктивит, көз жасының көп ағуы
- құлақтың шыңылдауы, вертиго
- жыпылықтағыш аритмия, тахикардия
- гипотензия, оның ішінде ортостаздық түрі, гипертензия
- қан кернеулер, гиперемия, терең веналар тромбозы
- ауыз-жұтқыншақ аумағының ауыруы, пневмония
- ауыз кеберсуі, диспепсия, гастроэзофагеальді-рефлюкс ауруы, іштің жоғарғы бөлімінің ауыруы, іштің кебуі
- геморрой, ректальді қан кету
- аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықеттердің түйілуі, миалгия
- кеуде қуысының қаңқа-бұлшықеттік ауырулары, бүйірдің ауыруы
- бүйрек жеткіліксіздігі, бүйректің жедел жеткіліксіздігі, гидронефроз, бүйрек шаншулары, дизурия, поллакиурия, несепті ұстай алмау, уретра обструкциясы, несептің іркілуі, кіші жамбас аумағының ауыруы
- тұмау, зостер герпесі, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы, кандидоз
- несеп жолдарының инфекциялары, цистит, целлюлит
- сепсис, сепсистік шок
- фебрильді нейтропения
- сусыздану, гипокалиемия, гипергликемия
- үрейлену, сананың шатасуы
- терінің құрғауы, эритема
- ісіну, соның ішінде шеткері түрі, шырышты қабық қабынуы
- ауыру, оның ішінде кеуде қуысындағы
- жайсыздық сезіну, қалтырау, дене салмағының азаюы
- трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы, аспартат-аминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы

Кейбір қолайсыз реакциялар сипаттамасы

Нейтропения және онымен байланысты клиникалық көріністер

Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі нейтропенияның туындау жиілігі зертханалық деректерге сай 81,7% құрады. Қолайсыз реакциялар, клиникалық және ауырлық дәрежесі ≥ 3 фебрильді нейтропенияның туындау 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 нейтропения жиілігі мен ауырлығын төмендетті.

Жүрек функциясының бұзылулары және аритмиялар

Жүрек қызметінің бұзылуы түріндегі ауырлықтың барлық дәрежесіндегі қолайсыз реакциялар кабазитаксел пайдалану кезінде жиі кездесті:

- ≥ 3 ауырлық дәрежесіндегі жүрек аритмияларының туындау жиілігі 1,6% құрады

- тахикардияның туындау жиілігі 1,6% құрады, жағдайлардың бір де бірінің ≥ 3 ауырлық дәрежесінде болмады

- жүрекшелер фибрилляциясының туындау жиілігі 1,1% құрады. Жүрек жеткіліксіздігі жағдайлары кабазитаксел алған топта жиі кездесті, туындау жиілігі 0,5% құрады (2 пациентте). Кабазитаксел тобының бір науқасы жүрек жеткіліксіздігінен қайтыс болды, қарыншалар фибрилляциясынан өлім мүмкіндігі 0,3% құрады, жүректің тоқтап қалуы екі пациентте болды - 0,5%. Зерттеуші пікірі бойынша, жағдайлардың бір де бірі кабазитаксел қолданумен байланысты болмады.

Гематурия

Пациенттерде ауырлықтың барлық дәрежесіндегі гематурияның туындау жиілігі EFC11785 зерттеуінде 25 мг/м² дозада 20,8% құрады (5.1 бөлімін қараңыз). Аурудың үдеуі, емдеуде техникалық құралдарды қолдану, инфекциялар немесе антикоагулянттар/ҚҚСП/аспирин қолдану үш жағдайдың екеуінде дерлік анықталды.

Зертханалық көрсеткіштердің басқа патологиялық өзгерістері

Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі анемия жиілігі, зертханалық талдаулармен расталған АСТ, АЛТ белсенділігі мен билирубин концентрациясының жоғарылауы, тиісінше, 10,5%, 0,7%, 0,9% және 0,6% құрады.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Колит, энтероколит, гастрит, нейтропениялық энтероколит туындаған жағдайлар байқалды. Асқазан-ішектен қан кету және тесілу, илеус және ішек бітелісі жағдайларының туындауы хабарланды.

Тыныс алу мүшелері тарапынан бұзылулар

Интерстициальді пневмония/пневмонит және өкпенің интерстициальді ауруының кейде өліммен аяқталатын, жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес) жағдайлары хабарланды.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Бұрын сәулеленген аумақтағы жергілікті қабыну реакциясы туғызған цистит, оның ішінде геморрагиялық цистит туралы хабарлануы жиі емес.

Басқа ерекше қауымдар

Егде жастағы пациенттер

Келесі қолайсыз реакциялар 65 жастағы және одан асқан пациенттерде, олардан жастау пациенттермен салыстырғанда, 5% жиірек болды: пациенттермен 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 жиірек болды.

Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі мынадай қолайсыз реакциялар: зертханалық талдаулар нәтижелері бойынша нейтропения, клиникалық көріністері бар нейтропения және фебрильді нейтропения 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 ұлттық есептілік жүйесі арқылы кез келген күдік тудыратын қолайсыз реакциялар жөнінде хабарлау сұралады.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

және /немесе

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Н.Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com,

info.KZ@emailph4.aventis.com

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

1,5 мл концентрат құрамында

белсенді зат - 60.00 мг кабазитакселдің ацетон сольваты,

қосымша заттар: полисорбат 80 DF RPR-2 (рН 3.5), азот, сусыз спирт.

Еріткіш: 96% этил спирті, инъекцияға арналған су.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Концентрат - сарыдан қоңырлау-сары түске дейінгі мөлдір майлы сұйықтық.

Еріткіш - механикалық қоспалары жоқ дерлік мөлдір түссіз сұйықтық

Шығарылу түрі және қаптамасы

Бір қаптаманың ішінде 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 құтыда 1,5 мл концентрат. Әр құтыда 1,5 мл номиналдық көлемге 60 мг кабазитаксел болады (толтыру көлемі 1,83 мл мөлшеріне 73,2 мг

кабазитаксел). Джевтананы даярлау барысында қоспаны әзірлеу кезінде жоғалған сұйықтық орнын толтыру үшін осындай толтыру көлемі белгіленді. 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 белгіленді, ал қайта толтыру еріткіші бар құтының ішіндегісін түгел 60 мг Джевтана концентратына қосудан кейін қоспадағы Джевтана концентрациясының 10 мг/мл құрайтынын кепілдейді.

1 құты концентрат пен еріткіштен мөлдір тұғырға салынады.

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

Сақтау мерзімі

3 жыл

Ашылуынан кейін

Концентраты мен еріткіші бар құтыларды олар ашылғаннан кейін бірден пайдалану керек.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

30 °C-ден төмен температурада сақтау керек.

Тоңазытқышта сақтауға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

50, Брунингштрассе, Индустрипарк Хехст, D-65926 Франкфурт на Майне, Германия

Телефон: +49 (0) 69 305-807 10

Факс: +49 (0) 69 305-807 10

Электронды пошта: info.de@sanofi.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Санофи-авентис групп

54, Рю Ля Боеи, 75008 Париж, Франция

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

Факс: +33 (0) 1 53 77 40 00

Электронды пошта: info.fr@sanofi.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)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Н. Назарбаев даңғылы, 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

электронды пошта: info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com