



სსიპ სამედიცინო და ფარმაცევტული საქმიანობის რეგულირების  
სააგენტოს დირექტორის  
ბ რ ძ ა ნ ე ბ ა



KA030206976670621

№ 02-2502/ლ

16 / ნოემბერი / 2021 წ.

**ფარმაცევტული პროდუქტების სახელმწიფო რეგისტრაციის ეროვნული რეჟიმით  
ცვლილების რეგისტრაციის შესახებ**

“ნამლისა და ფარმაცევტული საქმიანობის შესახებ” საქართველოს კანონის 11<sup>11</sup> მუხლის საფუძველზე

**ვ ბ რ ძ ა ნ ე ბ ა:**

**1. დარეგისტრირდეს ფარმაცევტული პროდუქტების ეროვნული რეჟიმით I რიგის ცვლილება სარეგისტრაციო მონუმბის გაცემით:**

**1.1. ALPAXEL**, 100მგ ლიოფილიზებული ფხვნილი ი.ვ. საინფუზიო სუსპენზიის მოსამზადებლად ფლაკონი №1 I რიგის ა ტიპის ცვლილებები - ფარმაცევტული პროდუქტის სახელწოდების ცვლილება; პირველადი შეფუთვის მარკირების, მეორეული შეფუთვის მარკირების ცვლილება  
ინსტრუქციის კორექცია

მწარმოებელი - Getwell Pharmaceuticals (ინდოეთი)

სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი - Getwell Pharmaceuticals (ინდოეთი)

რეგისტრაციის უფლების მქონე სუბიექტი - Getwell Pharmaceuticals (ინდოეთი)

ფარმაცევტული პროდუქტის საქართველოში რეგისტრაციით დაინტერესებული ფიზიკური ან იურიდიული პირი - შპს „მერმისი“

გაუქმდეს სარეგისტრაციო მონუმბა ნომრით - №რ-033172

რეგისტრაციის მოქმედების ვადა - 07.09.2026

დანართი №1

**1.2. MISOMIFE-FEM® COMBO**, კომბინირებული ნაკრები ბლისტერზე (Mifepristone 200მგ ტაბლეტი №1 + Misoprostol 200მგ ტაბლეტი №4) №50 (1X5X10)

I რიგის ა ტიპის ცვლილებები - ფარმაცევტული პროდუქტის სახელწოდების ცვლილება; პირველადი შეფუთვის მარკირების, შუალედური შეფუთვის მარკირების, მეორეული შეფუთვის მარკირების და დიზაინის ცვლილება

ინსტრუქციის კორექცია

მწარმოებელი - Naari Pharma Private Limited (ინდოეთი)

სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი - NAARI PTE LIMITED (სინგაპური)

რეგისტრაციის უფლების მქონე სუბიექტი - NAARI PTE LIMITED (სინგაპური)

ფარმაცევტული პროდუქტის საქართველოში რეგისტრაციით დაინტერესებული ფიზიკური ან იურიდიული პირი - საქართველოში INPHA LLP -ის წარმომადგენლობითი ოფისი

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით, გამოიყენება სამედიცინო დანესებულებებში

გაუქმდეს სარეგისტრაციო მონუმბა ნომრით - №რ-025925

რეგისტრაციის მოქმედების ვადა - 27.07.2023

დანართი №2

**1.3. MISO-FEM®**, 200მგ ტაბლეტი №40 (1X4X10)

I რიგის ა ტიპის ცვლილებები - ფარმაცევტული პროდუქტის სახელწოდების ცვლილება; პირველადი შეფუთვის მარკირების, შუალედური შეფუთვის მარკირების, მეორეული შეფუთვის მარკირების და დიზაინის ცვლილება

ინსტრუქციის კორექცია

მწარმოებელი - Naari Pharma Private Limited (ინდოეთი)

სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი - NAARI PTE LIMITED (სინგაპური)

რეგისტრაციის უფლების მქონე სუბიექტი - NAARI PTE LIMITED (სინგაპური)

ფარმაცევტული პროდუქტის საქართველოში რეგისტრაციით დაინტერესებული ფიზიკური ან იურიდიული პირი - საქართველოში INPHA LLP -ის წარმომადგენლობითი ოფისი


ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით  
გაუქმდეს სარეგისტრაციო მონძობა ნომრით - №რ-025761  
რეგისტრაციის მოქმედების ვადა - 10.07.2023  
დანართი №3

2. ბრძანების შესრულებაზე კონტროლის განხორციელება დაევალოს სააგენტოს მომსახურების დეპარტამენტის უფროსს ჯ. ვეზდენს.
3. ბრძანება შეიძლება გასაჩივრდეს ჩაბარებიდან 1 თვის ვადაში ქ. თბილისის საქალაქო სასამართლოს ადმინისტრაციულ საქმეთა კოლეგიაში (ქ. თბილისი, დ. აღმაშენებლის ხეივანი №64).
4. ბრძანება ძალაშია ხელის მოწერისთანავე.

საფუძველი:

სსიპ სამედიცინო და ფარმაცევტული საქმიანობის რეგულირების სააგენტოს მომსახურების დეპარტამენტის წამლის რეგისტრაციის და ნებართვების სამმართველოს 2021 წლის 16 ნოემბრის გეპირი მოსმენის № 158 სხდომის ოქმი და შესაბამისი ექსპერტიზის დასკვნები.

დირექტორი

ხელმოწერილია/  
შტამპდასმულია  
ელემტრონულად 

ზაალ კაპანაძე

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია პრაქტიკოსი ექიმისთვის ან პაციენტისთვის

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საინექციო სუსპენზია  
ალპაქსელი  
ALPAXEL

**გაფრთხილება  
ნეიტროპენია**

პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) თერაპია არ გამოიყენოთ პაციენტებისთვის, რომლებშიც დასაწყისში ნეიტროფილების რაოდენობა შეადგენს  $<1,500$  უჯრედი/მმ<sup>3</sup>. ძვლის ტვინის სუპრესიის განვითარების, პირველადი ნეიტროპენიის მონიტორინგისთვის, რომელიც შეიძლება იყოს მწვავე და გამოიწვიოს ინფექცია, ყველა პაციენტში, რომელიც პაკლიტაქსელს იღებს, რეკომენდებულია პერიფერიული სისხლის ხშირი ანალიზი (იხ. „უკუჩვენება“, „გაფრთხილებები“ და „უსაფრთხოების ზომები“).

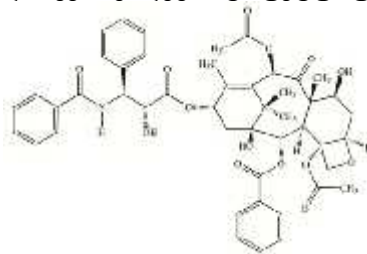
**შენიშვნა:** პაკლიტაქსელის ალბუმინის ფორმა შეიძლება მნიშვნელოვნად მოქმედებდეს პრეპარატის ფუნქციურ მახასიათებლებზე ხსნართან შედარებით.

არ ჩანანაცვლოთ პაკლიტაქსელის სხვა ფორმულებით და პირიქით.

**აღწერა**

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საინექციო სუსპენზია (ალბუმინთან დაკავშირებული) არის პაკლიტაქსელი ალბუმინთან დაკავშირებული ნანონაწილაკების სახით, ნაწილაკის საშუალო ზომაა დაახლოებით 130 ნანომეტრი. ნაწილაკებში პაკლიტაქსელი არსებობს არა-კრისტალურ, ამორფულ მდგომარეობაში. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოდის თეთრი ან ყვითელი, სტერილური, ლიოფილიზებული ფხვნილის სახით, ინტრავენურ ინფუზიამდე უნდა განზავდეს 20მლ ნატრიუმის ქლორიდის USP 0.9% იანი საინფუზიო ხსნარით. ყოველი ერთჯერად დოზიანი ფლაკონი შეიცავს 100მგ პაკლიტაქსელს (შეკავშირებული ადამიანის ალბუმინთან). განზავებული ხსნარის ყოველი მილილიტრი (მლ) შეიცავს 5მგ პაკლიტაქსელს ალბუმინთან დაკავშირებული ნაწილაკების სახით. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამხსნელებისგან თავისუფალია.

აქტიური აგენტია პაკლიტაქსელი, მიკრომილაკების ინჰიბიტორი. პაკლიტაქსელის ქიმიური სახელწოდებაა 5β20-ეპოქსი-1,2α4,7,10β,13α-ჰექსაჰიდროქსიტაქს-11-ენ-9-ონ 4.10-დიაცეტატ 2-ბენზოატ 13-ეთერი (2R, 3S)-ბენზოილ-3-ფენილიზოზერინთან ერთად. პაკლიტაქსელი არის თეთრი ან თითქმის თეთრი კრისტალური ფხვნილი, ემპირიული ფორმულაა C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub> და მოლეკულური წონაა 853,91. არის მაღალ ლიპოფილური, წყალში უხსნადი, დნება დაახლოებით 216-217°C-ზე. პაკლიტაქსელს აქვს შემდეგი სტრუქტურული ფორმულა:



**შემადგენლობა**

ყოველი ფლაკონი შეიცავს:

პაკლიტაქსელი USP	100 მგ
ადამიანის ალბუმინი USP	900 მგ

## დოზირების ფორმები და სიმძლავრე

ლიოფილიზებული ფხვნილი საინექციო სუსპენზიის მოსამზადებლად, შეიცავს 100მგ პაკლიტაქსელს ალბუმინთან-შეკავშირებული ნაწილაკების სახით ერთჯერად დოზიან ფლაკონში განზავებისთვის.

### ჩვენება

**ძუძუს მეტასტაზირებული კიბო:** პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ნაჩვენებია ძუძუს კიბოს მკურნალობისთვის კომბინირებული ქიმიოთერაპიის წარუმატებლობის ან რეციდივის შემთხვევაში ადიუვანტური თერაპიიდან 6 თვის განმავლობაში. წინა თერაპია უნდა მოიცავდეს ანტრაციკლინებს თუ არ არსებობს ამის კლინიკური უკუჩვენება.

**ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო:** პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ნაჩვენებია პირველი ხაზის თერაპიის სახით ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზირებული ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს კარბოპლატინთან კომბინაციაში, პაციენტებისთვის რომლებიც არ არიან ოპერაციული მკურნალობის ან რადიოთერაპიის კანდიდატები.

**პანკრეასის ადენოკარცინომა:** პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ნაჩვენებია პირველი ხაზის თერაპიის სახით პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ პანკრეასის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა, გემციტაბინთან კომბინაციაში.

### დოზირება და გამოყენება

**ძუძუს მეტასტაზირებული კიბო:** კომბინირებული ქიმიოთერაპიის წარუმატებლობის ან რეციდივის შემთხვევაში ადიუვანტური თერაპიიდან 6 თვის განმავლობაში პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რეკომენდებული რეჟიმი 260მგ/მ<sup>2</sup> ინტრავენურად 30 წუთის განმავლობაში 3 კვირაში ერთხელ.

**ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რეკომენდებული დოზაა 100მგ/მ<sup>2</sup> ინტრავენური ინფუზიის სახით 30 წუთის განმავლობაში ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ, მე-8 და 15-ე დღეს. პაკლიტაქსელი მიიღეთ ყოველი 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს მამინვე პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) შემდეგ.

**პანკრეასის ადენოკარცინომა:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რეკომენდებული დოზაა 125მგ/მ<sup>2</sup> ინტრავენური ინფუზიის სახით 30-40 წუთის განმავლობაში ყოველი 28 დღიანი ციკლის პირველ, მე-8 და 15-ე დღეს. გემციტაბინის მიიღეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) შემდეგ დაუყოვნებლივ ყოველი 28 დღიანი ციკლის პირველ, მე-8 და 15-ე დღეს.

### დოზირება ღვიძლის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში

ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობით დაავადებული პაციენტებისთვის (საერთო ბილირუბინი ULN-ზე მეტი ან 1.5xULN-ზე ნაკლები ან ტოლი, ასპარტატამინოტრანსფერაზა (ასტ) 10xULN -ზე ნაკლები ან ტოლი) ჩვენების მიუხედავად დოზის ცვლილება აუცილებელი არ არის.

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არ გამოიყენოთ პაციენტებში რომლებსაც აღენიშნებათ პანკრეასის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა და ღვიძლის საშუალო ან მძიმე უკმარისობა.

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არ გამოიყენოთ პაციენტებში რომლებშიც საერთო ბილირუბინი არის 5xULN ან მეტი და ასტ არის 10xULN-ზე მეტი ჩვენების მიუხედავად, რადგან ეს პაციენტები შესწავლილები არ არიან.

თერაპიის პირველი კურსისთვის დოზირების ცვლილების რეკომენდაციები მოცემულია 1 ცხრილში:

**ცხრილი 1: საწყისი დოზირების რეკომენდაციები ღვიძლის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში**

	SGOT (ასტ) დონე		ბილირუბინის დონე	პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები)*		
				ძუძუს მეტასტაზირებული კიბო	ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო##	პანკრეასის ადენოკარცინომა##
მსუბუქი	<10xULN	და	>ULN- ≤1.5xULN	260მგ/მ <sup>2</sup>	100მგ/მ <sup>2</sup>	1250მგ/მ <sup>2</sup>
საშუალო	<10xULN	და	>1,5-≤3xULN	200მგ/მ <sup>2</sup> #	80მგ/მ <sup>2</sup> #	რეკომენდებული არ არის

მძიმე	<10xULN	და	>3-≤5xULN	200მგ/მ <sup>2</sup> #	80მგ/მ <sup>2</sup> #	რეკომენდებული არ არის
	>10xULN	ან	>5xULN	რეკომენდებული არ არის	რეკომენდებული არ არის	რეკომენდებული არ არის

\* დოზირების რეკომენდაციები მოცემულია თერაპიის პირველი კურსისთვის. შემდეგ კურსებში დოზის ცვლილება უნდა მოხდეს ინდივიდუალური პასუხის მიხედვით.

# შემდეგ კურსებში დოზის გაზრდა 260მგ/მ<sup>2</sup>-ამდე ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს დროს ან 100მგ/მ<sup>2</sup>-ამდე ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს უნდა გაითვალისწინონ თუ პაციენტი შემცირებულ დოზებს იტანს ორ ციკლში.

## პაციენტები, რომელთა ბილირუბინის დონეც ნორმის ზედა ზღვარს აღემატებოდა გამოირიცხნენ პანკრეასის ან ფილტვის კიბოს კლინიკური კვლევებიდან.

### დოზის შემცირების/მოხსნის რეკომენდაციები

#### ძუძუს მეტასტაზირებული კიბო:

პაციენტებში, რომლებსაც პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) თერაპიის განმავლობაში აღენიშნებათ მწვავე ნეიტროპენია (ნეიტროფილები 500უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები) შემდეგ კურსებში დოზა უნდა შემცირდეს 220მგ/მ<sup>2</sup>-ამდე. მწვავე ნეიტროპენიის რეციდივის ან მწვავე სენსორული ნეიროპათიის დროს დოზა უნდა შემცირდეს 180მგ/მ<sup>2</sup>-ამდე. მე-3 ხარისხის სენსორული ნეიროპათიის დროს მკურნალობა შეაჩერეთ 1 ან მე-2 ხარისხის მიღწევამდე, შემდეგ დოზა შეამცირეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ყველა კურსის დროს.

#### ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო:

არ გამოიყენოთ პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ციკლის პირველ დღეს სანამ ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) არ იქნება მინიმუმ 1500უჯრედი/მმ<sup>3</sup> და თრომბოციტების რაოდენობა არ იქნება მინიმუმ 100,000უჯრედი/მმ<sup>3</sup>.

პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ მწვავე ნეიტროპენია ან თრომბოციტოპენია მკურნალობა შეაჩერეთ სანამ ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა არ იქნება მინიმუმ 1500უჯრედი/მმ<sup>3</sup> და თრომბოციტების რაოდენობა არ იქნება მინიმუმ 100,000უჯრედი/მმ<sup>3</sup> ციკლის პირველ დღეს და სანამ ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა არ იქნება მინიმუმ 500უჯრედი/მმ<sup>3</sup> და თრომბოციტების რაოდენობა არ იქნება მინიმუმ 50,000უჯრედი/მმ<sup>3</sup> ციკლის მე-8 ან 15-ე დღეს. დოზირების განახლებისას პერმანენტულად შეამცირეთ პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და კარბოპლატინის დოზები მე-2 ცხრილში განსაზღვრული წესით.

პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენება შეაჩერეთ მე-3 მე-4 ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათიის დროს. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და კარბოპლატინის გამოყენება განაახლეთ შემცირებული დოზებით (იხ. ცხრილი 2) როდესაც პერიფერიული ნეიროპათია ხდება 1 ხარისხის ან სრულიად ქრება.

### ცხრილი 2: დოზირების პერმანენტული შემცირება პრეპარატის ჰემატოლოგიური და ნევროლოგიური გვერდითი რეაქციების დროს NSCLC-ში

პრეპარატის გვერდითი რეაქცია	განვითარება	კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზა (მგ/მ <sup>2</sup> )	3 კვირაში ერთხელ კარბოპლატინის დოზა (AUC მგ.წთ/მლ)
ნეიტროპენიური ცხელება (ANC<500/მმ <sup>3</sup> ცხელება >38°C) ან შემდეგი ციკლის 7 დღეზე ხანგრძლივად გადადება ANC<1500/მმ <sup>3</sup> -თვის ან ANC 500მმ <sup>3</sup> -ზე ნაკლები 7 დღეზე დიდი ხნის განმავლობაში	პირველი	75	4.5
	მეორე	50	3
	მესამე	მკურნალობის შეწყვეტა	
	პირველი	75	4.5

თრომბოციტების რაოდენობა 50,000/მმ <sup>3</sup> -ზე ნაკლები	მეორე	მკურნალობის შეწყვეტა	
მწვავე სენსორული ნეიროპათია, ხარისხი 3-4	პირველი	75	4.5
	მეორე	50	3
	მესამე	მკურნალობის შეწყვეტა	

**პანკრეასის ადენოკარცინომა:**

დოზირების დონის შემცირება პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტებისთვის, როგორც აღწერილია 4 და 5 ცხრილებში, მოცემულია მე-3 ცხრილში.

**ცხრილი 3. დოზირების დონის შემცირება პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტებისთვის**

დოზა	პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული) (მგ/მ <sup>2</sup> )	გემციტაბინი (მგ/მ <sup>2</sup> )
სრული დოზა	125	1000
დოზის პირველი შემცირება	100	800
დოზის მეორე შემცირება	75	600
თუ საჭიროა დოზის დამატებით შემცირება	მოხსნა	მოხსნა

ნეიტროპენიის და თრომბოციტოპენიის დროს დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტებისთვის მოცემულია მე-4 ცხრილში.

**ცხრილი 4: დოზის რეკომენდაციები და მოდიფიკაციები ნეიტროპენიის და/ან თრომბოციტოპენიის დროს ციკლის დასაწყისში ან ციკლის განმავლობაში პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტებისთვის**

ციკლის დღე	ANC (უჯრედი/მმ <sup>3</sup> )		თრომბოციტების რაოდენობა (უჯრედი/მმ <sup>3</sup> )	პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული) ნაწილაკები/გემციტაბინი
დღე 1	<1500	ან	<100,000	დოზირება გადადეთ აღდგენამდე
დღე 8	500-<1000	ან	50,000-<75,000	შეამცირეთ დოზირების 1 დონე
	<500	ან	<50,000	შეაჩერეთ დოზირება
<b>დღე 15: თუ მე-8 დღის დოზები შემცირდა ან გამოიყენეს მოდიფიკაციის გარეშე</b>				
	500-<1000	ან	50,000-<75,000	შეამცირეთ დოზირების 1 დონე მე-8 დღიდან
	<500	ან	<50,000	შეაჩერეთ დოზირება
<b>დღე 15: თუ შეჩერდა მე-8 დღის დოზები</b>				
	≥1000	ან	≥75,000	შეამცირეთ დოზირების 1 დონე პირველი დღიდან
	500-<1000	ან	50,000-<75,000	შეამცირეთ დოზირების 1 დონე პირველი დღიდან
	<500	ან	<50,000	შეაჩერეთ დოზირება

ANC=ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა

დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პრეპარატის სხვა გვერდითი რეაქციებისთვის პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში მოცემულია მე-5 ცხრილში.

**ცხრილი 5. დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები პრეპარატის სხვა გვერდითი რეაქციებისთვის პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში**

პრეპარატის გვერდითი რეაქცია	პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული) ნაწილაკები	გემციტაბინი
-----------------------------	--	-------------

ფებრილური ნეითროპენია 3 ან 4 ხარისხი	შეაჩერეთ ცხელების გაქრობამდე და სანამ ANC იქნება $\geq 1500$ ; განაახლეთ შემდგომი უფრო დაბალი დოზით
პერიფერიული ნეიროპათია 3 ან 4 ხარისხი	შეაჩერეთ სანამ გაუმჯობესდება $\leq 1$ ხარისხამდე; განაახლეთ შემდგომი უფრო დაბალი დოზით
კანის ტოქსიურობა 2 ან 3 ხარისხი	შეამცირეთ შემდეგ დაბალ დონემდე; მკურნალობა შეწყვიტეთ ტოქსიურობის პერსისტირების შემთხვევაში
გასტროინტესტინური ტოქსიურობა მე-3 ხარისხის მუკოზიტი ან დიარეა	შეაჩერეთ სანამ გაუმჯობესდება $\leq 1$ ხარისხამდე. განაახლეთ შემდგომი უფრო დაბალი დოზით

**მომზადება და უსაფრთხოების ზომები გამოყენებისთვის:**

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ციტოტოქსური პრეპარატია და როგორც პაკლიტაქსელის სხვა პოტენციურად ტოქსიური შენაერთების შემთხვევაში სიფრთხილეა საჭირო მასთან მუშაობისას. რეკომენდებულია ხელთათმანების გამოყენება. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) (ლიოფილიზებული ღრუბელი ან განზავებული სუსპენზია) კანთან კონტაქტის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ დაიბანეთ საპნით და წყლით. პაკლიტაქსელისადმი ადგილობრივი ექსპოზიციის შემდეგ სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს ჩხვლეტას, წვას და სიწითლეს. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ლორწოვან გარსებთან კონტაქტის შემთხვევაში საჭიროა მათი წყლით დაბანა.

ექსტრავაზაციის შესაძლებლობის გამო რეკომენდებულია ინფუზიის ადგილის მონიტორინგი პრეპარატის გამოყენებისას შესაძლო ინფილტრაციის გამოსავლენად. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ინფუზიის დანიშნულებისამებრ 30 წუთით შეზღუდვა ამცირებს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების ალბათობას. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებამდე ჩვეულებრივ საჭირო არ არის პრემედიკაცია მომატებული მგრძნობელობის რეაქციების პრევენციისთვის. პრემედიკაცია შეიძლება საჭირო გახდეს პაციენტებში, რომლებსაც ადრე აღენიშნებოდათ მომატებული მგრძნობელობის რეაქციები პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენების შემდეგ. პაციენტებში, რომლებსაც პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მიღების შემდეგ აღენიშნებოდათ მომატებული მგრძნობელობის მწვავე რეაქციები, ეს პრეპარატი აღარ უნდა გამოიყენონ.

**მომზადება ინტრავენური გამოყენებისთვის**

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოდის სტერილური ლიოფილიზებული ფხვნილის სახით გამოყენებამდე განზავებისთვის. განზავებამდე სრულად წაიკითხეთ მომზადების ინსტრუქცია.

**მომზადების ინსტრუქცია**

- 1) ასეპტიურად განზავეთ ყოველი ფლაკონი 0,9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის საინექციო ხსნარის USP 20მლ-ს ინექციით
- 2) ნელა ჩაასხით ნატრიუმის ქლორიდის 0,9%-იანი ხსნარი USP მინიმუმ 1 წუთის განმავლობაში, გამოიყენეთ სტერილური შპრიცი დათა ხსნარის ნაკადი ფლაკონის შდა კედლისკენ მიმართოთ.
- 3) პირდაპირ არ ჩაასხათ ნატრიუმის ქლორიდის 0,9%-იანი ხსნარი USP ლიოფილიზებულ ღრუბელში რადგან შედეგი იქნება აქაფება
- 4) ინექციის დასრულების შემდეგ ფლაკონი ინიმუმ 5 წუთით დააყოვნეთ ლიოფილიზებული ღრუბლის/ფხვნილის სრული დასველებისთვის
- 5) ნელა გადაატრიალეთ და/ან გადააბრუნეთ ფლაკონი მინიმუმ 2 წუთის განმავლობაში ღრუბლის/ფხვნილის სრულ გახსნამდე. მოერიდეთ ქაფის წარმოქმნას.
- 6) აქაფების ან შეჯგუფების შემთხვევაში ხსნარი დადგით მინიმუმ 15 წუთის განმავლობაში სანამ ქაფი დაიწვეს.

განზავებული ხსნარი უნდა იყოს რძისმაგვარი და ჰომოგენური, ხილული ნაწილაკების გარეშე. ნაწილაკების ან ნალექის შემთხვევაში ფლაკონი ხელახლა ნაზად უნდა გადაატრიალონ გამოყენებამე სრულ განზავებამდე. ნალექის არსებობის შემთხვევაში სუსპენზია გაანადგურეთ. გაანადგურეთ გამოუყენებელი ულუფა.

განზავებული ფორმულის ყოველი მლ შეიცავს 5მგ/მლ პაკლიტაქსელს.

გამოთვალეთ დოზირების ზუსტი მოცულობა 5მგ/მლ სუსპენზია რაც საჭიროა პაციენტისთვის და განზავებული სუსპენზიის მოცულობა ნელა გადაიტანეთ ფლაკონიდან შპრიცში: დოზირების მოცულობა (მლ)=საერთო დოზა

(მგ)/5(მგ/მლ). პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საკმარისი რაოდენობა ჩაასხით ცარიელ, სტერილურ, ინტრავენურ ფლაკონში [პლასტმასიანი პოლივინილ ქლორიდის (პვექ) კონტეინერებში პვექ ან არა-პვექ ტიპის ინტრავენურ ფლაკონში]. სპეციალური DEHP-სგან თავისუფალი კონტეინერების ან სისტემების გამოყენება აუცილებელი არ არის პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ინფუზიების მომზადების და გამოყენებისთვის. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) განზავების და გამოყენებისთვის ლუბრიკანტის სახით სილიკონიანი ზეთების შემცველი საშუალებების (მაგ. შპრიცები და ინტრავენური ფლაკონები) შეიძლება გამოიწვიოს ცილის მსგავსი ჯაჭვების ფორმირება. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საინფუზიო სუსპენზია გამოყენებამდე ვიზუალურად დათვალიერეთ ფლაკონში. განზავებული სუსპენზია გაანადგურეთ ცილის მსგავსი ჯაჭვების, მყარი ნაწილაკების ან დისკოლორაციის შემთხვევაში.

### **სტაბილურობა**

პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საინექციო სუსპენზიის გაუხსნელი ფლაკონები სტაბილურია შეფუთვაზე მითითებულ თარიღამდე 25°C-ზე ნაკლებ ტემპერატურაზე შენახვისას ორიგინალურ შეფუთვაში.

#### **განზავებული სუსპენზიის სტაბილურობა ფლაკონში**

განზავებული პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საინექციო სუსპენზიის გამოყენება უნდა მოხდეს მომზადებისთანავე, მაგრამ აუცილებლობისას დასაშვებია შენახვა მაცივარში 2-8°C (36-46°F) მაქსიმუმ 24 საათის განმავლობაში. თუ არ ხდება მამწვე გამოყენება, განზავებული სუსპენზიის ყოველი ფლაკონი უნდა მოთავსდეს ორიგინალურ კოლოფში, სინათლისგან დაცვისთვის. გაანადგურეთ ნებისმიერი გამოუყენებელი ულუფა.

#### **განზავებული სუსპენზიის სტაბილურობა საინფუზიო ფლაკონში**

რეკომენდაციის შესაბამისად მომზადებული საინფუზიო სუსპენზიის გამოყენება უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ, მაგრამ აუცილებლობისას დასაშვებია შენახვა მაცივარში 2-8°C (36-46°F), სინათლისგან დაცულ ადგილას, მაქსიმუმ 24 საათის განმავლობაში.

განზავებული პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ფლაკონში და საინფუზიო ფლაკონში მაცივარში შენახვის კომბინირებული დრო შეადგენს 24 საათს. ამის შემდეგ შეიძლება მოხდეს საინფუზიო ფლაკონის ოთახის ტემპერატურაზე (დაახლოებით 25°C) და სინათლის პირობებში შენახვა მაქსიმუმ 4 საათის განმავლობაში.

### **უკუჩვენება**

- ⌋ პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არ უნდა გამოიყენონ პაციენტებში, რომლებმაც დასაწყისში ნეიტროფილების რაოდენობა იყო <1,500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>
- ⌋ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მიმართ მომატებული მგრძობიანობის მწვავე რეაქციები, ეს პრეპარატი ხელახლა არ უნდა გამოიყენონ

### **გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები**

**ჰემატოლოგიური ეფექტები:** ძვლის ტვინის სუპრესია (ძირითადად ნეიტროპენია) დოზადადამოკიდებულია და წარმოადგენს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზის-შემზღუდავ ტოქსიკურობას. კლინიკურ კვლევებში 3-4 ხარისხის ნეიტროპენია აღინიშნა მუქუს მეტასტატიზებული კიბოთი დაავადებული პაციენტების (MBC) 34%-ში, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოთი დაავადებული პაციენტების (NSCLC) 47%-ში და პანკრეასის კიბოთი დაავადებული პაციენტების 38%-ში. საჭიროა მიელოტოქსიურობის მონიტორინგი სისხლის საერთო ანალიზის ხშირად ჩატარებით, პირველ დღემდე დოზირებამდე (MBC-სთვის), პირველ, მე-8 და 15-ე დღეს (NSCLC-ს და პანკრეასის კიბოსთვის) ჩათვლით. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არ გამოიყენოთ პაციენტებში, რომელთა ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობაც (ANC) დასაწყისში არის 1,500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) თერაპიის კურსის დროს მწვავე ნეიტროპენიის შემთხვევაში (<500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup> 7 დღის და მეტის განმავლობაში) პრეპარატის დოზა შეამცირეთ შემდეგ კურსებში MBC ან NSCLC დროს.

MBC დაავადებულ პაციენტებში პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) 3 კვირაში ერთხელ გამოსაყენებელი ციკლებით მკურნალობა განაახლეთ მას შემდეგ რაც ANC იქნება >1,500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup> და თრომბოციტების რაოდენობა იქნება >10,000 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>.

NSCLC დაავადებულ პაციენტებში რეკომენდაციების შემთხვევაში მკურნალობა განაახლეთ (იხ. დოზირება და გამოყენება, ცხრილი 2) პერმანენტულად შემცირებული დოზებით კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და 3 კვირაში ერთხელ კარბოპლატინით მას შემდეგ რაც ANC იქნება მინიმუმ 1,500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup> და თრომბოციტების რაოდენობა იქნება მინიმუმ 50,000 უჯრედი/მმ<sup>3</sup> ციკლის მე-8 და 15-ე დღეს.



პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში შეაჩერეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და გემციტაბინის გამოყენება თუ ANC არის 500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები და თრომბოციტების რაოდენობა არის 50,000 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები და გადადეთ შემდეგი ციკლის დაწყება თუ ANC არის 1,500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები და თრომბოციტების რაოდენობა არის 100,000 უჯრედი/მმ<sup>3</sup>-ზე ნაკლები ცილის პირველ დღეს. რეკომენდაციის შემთხვევაში მკურნალობა განაახლეთ შემცირებული დოზით.

**ნერვული სისტემა:** სენსორული ნეიროპათია დოზა და სქემა-დამოკიდებულია. 1 ან 2 ხარისხის სენსორული ნეიროპათიის განვითარება ჩვეულებრივ არ საჭიროებს დოზის მოდიფიკაციას. 3 ხარისხის სენსორული ნეიროპათიის შემთხვევაში შეაჩერეთ პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მკურნალობა 1-2 ხარისხამდე ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს დროს ან 1 ხარისხამდე NSCLC და პანკრეასის ადენოკარცინომის დროს, შემდეგ უნდა მოხდეს დოზის შემცირება პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ყველა შემდგომი კურსის დროს.

**სეფსისი:** სეფსისის განვითარდა პაციენტების 5%-ში რომლებსაც აღენიშნებოდათ ან არ აღენიშნებოდათ ნეიტროპენია და რომლებიც იღებდნენ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გემციტაბინთან კომბინაციაში. სანაღვლე გზების ობსტრუქცია ან ბილიარული სტენტის არსებობა წარმოაგენდა მწვავე ან ფატალური სეფსისის რისკ-ფაქტორებს. პაციენტის ცხელების შემთხვევაში (ANC მიუხედავად) დაიწყეთ ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკებით მკურნალობა. ფებრილური ნეიტროპენიის დროს შეწყვიტეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და გემციტაბინის გამოყენება ცხელების გაქრომამდე და ANC  $\geq$  1500 მაჩვენებლამდე, შემდეგ მკურნალობა განაგრძეთ შემცირებული დოზით.

**პნევმონიტი:** პნევმონიტი ზოგიერთი ფატალური შემთხვევის ჩათვლით, განვითარდა პაციენტების 4%-ში, რომლებიც იღებდნენ პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გემციტაბინთან კომბინაციაში. დააკვირდით პაციენტებს პნევმონიტის ნიშნების და სიმპტომების გამოსავლენად და შეწყვიტეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და გემციტაბინის გამოყენება საექმო მომატებული პნევმონიტის დროს. ინფექციური ეტიოლოგიის გამორიცხვის და პნევმონიტის დიაგნოსტიკის შემდეგ პერმანენტულად შეწყვიტეთ პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და გემციტაბინის გამოყენება.

**კარდიოტოქსიურობა:** გულის შეგუბებითი უკმარისობის და მარცხენა პარკუჭს დისფუნქციის იშვიათი შემთხვევები აღინიშნა ინდივიდებში, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) იღებდნენ. ინდივიდების უმრავლესობა ადრე იღებდა კარდიოტოქიურ სამედიცინო პროდუქტებს როგორცაა ანტრაციკლინები ან ანამნეზში აღენიშნებოდათ გულის დაავადება. აქედან გამომდინარე ექიმის მიერ კარდიოტოქსიურობის გამოსავლენად საჭიროა იმ პაციენტების ინტენსიური მონიტორინგი, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) იღებდნენ.

**ცნს მეტასტაზები:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ეფექტურობა და უსაფრთხოება ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) მეტასტაზების მქონე პაციენტებში დადგნილი არ არის. ცნს მეტასტაზები ჩვეულებრივ კარგად ვერ კონტროლდება სისტემური ქიმიოთერაპიით.

**გასტროინტესტინური სიმპტომები:** პაციენტებში, რომლებსაც პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენების შემდეგ აღენიშნებოდათ გულისრევა, ღებინება და დიარეა შეიძლება გამოიყენონ ანტი-ემეტური ან დიარეის საწინააღმდეგო პრეპარატები.

**მომატებული მგრძობელობა:** აღწერილია მომატებული მგრძობელობის მწვავე და ზოგჯერ ფატალური რეაქციები, ანაფილაქსიური რეაქციების ჩათვლით. პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ მომატებული მგრძობელობა პაკლიტაქსელზე (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები), ეს პრეპარატი აღარ უნდა გამოიყენონ.

**ღვიძლის დაზიანება:** რადგან პაკლიტაქსელის ექსპოზიცია და ტოქსიურობა შეიძლება გაიზარდოს ღვიძლის დაზიანების დროს, ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტებში პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენება უნდა მოხდეს სიფრთხილით. ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტებში შეიძლება მომატებული იყოს ტოქსიურობის, განსაკუთრებით მიელოსუპრესიის რისკი. საჭიროა ასეთი პაციენტების ინტენსიური მონიტორინგი ღრმა მიელოსუპრესიის განვითარებისთვის. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რეკომენდებული არ არის პაციენტებისთვის, რომლებშიც საერთო ბილირუბინი  $>5xULN$  ან ასტ  $>10xULN$ . დამატებით, პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რეკომენდებული არ არის პანკრეასის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ღვიძლის საშუალო ან მძიმე უკმარისობა (საერთო ბილირუბინი  $>1,5xULN$  და ასტ  $\leq 10xULN$ ). საწყისი დოზა უნდა შემცირდეს პაციენტებისთვის, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ღვიძლის საშუალო ან მძიმე დაზიანება.

**ალბუმინი (ადამიანის):** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) შეიცავს ალბუმინს (ადამიანის), ადამიანის სისხლის წარმოებულს. დონორის ეფექტური სკრინინგის და პროდუქტის წარმოების პროცესის საფუძველზე ახასიათებს ვირუსული დაავადებების გადაცემის მცირე რისკი. აგრეთვე ძალიან მცირე რისკია კროიციფელდ-ჯეკობის დაავადების (CJD) გადაცემის რისკი. ალბუმინისთვის იდენტიფიცირებული არ ყოფილა ვირუსული დაავადებების ან CJD გადაცემის შემთხვევები.

**შემაჯავებლები:** განზავებისას პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) კონცენტრატის ყოველი მლ შეიცავს 0.183მმოლ ნატრიუმს, რომელიც არის 4.2მგ ნატრიუმი. უნდა გაითვალისწინონ პაციენტებმა, რომლებიც დიეტაში მარილს აკონტროლებენ.

### **წამალთაშორისი ურთიერთქმედება**

პაკლიტაქსელის მეტაბოლიზმის კატალიზატორია CYP2C8 და CYP3A4. სიფრთხილესა და საჭირო პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ისეთ მედიკამენტებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც აინჰიბირებს (მაგ. კეტოკონაზოლი და იმიდაზოლის ტიპის სხვა სოკონსაწინააღმდეგო პრეპარატები, ერითრომიცინი, ფლუოქსეტინი, გემფიბროზილი, ციმეტიდინი, რიტონავირი, საქვინავირი, ინდინავირი და ნელოფინავირი) ან აინდუცირებს (მაგ. რიფამპიცილი, კარბამაზეპინი, ფენიტონი, ეფავირენცი, ნევირაპინი) CYP2C8-ს ან CYP3A4-ს.

### **გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში**

**გამოყენება ორსულობის დროს:** პაკლიტაქსელმა (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება ორსულებში გამოყენებისას. ორსულებში არ ჩატარებულა პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ადექვატური და კარგად კონტროლირებული კვლევები. პრეპარატის ორსულობის დროს გამოყენებისას ან თუ პაციენტი დაორსულდება მკურნალობის დროს, ის უნდა გააფრთხილონ ნაყოფის შესაძლო საფრთხის შესახებ. შეილოსნობის უნარის მქონე ქალებს უნდა ურჩიონ ორსულობის თავიდან აცილება პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას.

### **მეძუძური დედები**

უცნობია გამოიყოფა თუ არა პაკლიტაქსელი რძეში. პაკლიტაქსელი და/ან მისი მეტაბოლიტები გამოიყოფოდა ვირთხების რძეში. რადგა ბევრი პრეპარატი გამოიყოფა ადამიანის რძეში და რადგან არსებობს ჩვილებში სერიოზული გვერდითი რეაქციების რისკი, უნდა მიიღონ ძუძუთი კვების ან პრეპარატის გამოყენების შეწყვეტის გადაწყვეტილება, უნდა გაითვალისწინონ დედისთვის პრეპარატის მნიშვნელობა.

### **გამოყენება მამაკაცებში**

მამაკაცებს უნდა ურჩიონ პაკლიტაქსელის საინექციო სუსპენზიით მკურნალობის პერიოდში ბავშვის ჩასახვისგან თავი შეიკავონ.

### **გერიატრიაში გამოყენება**

რანდომიზებულ კვლევაში ჩართული 229 პაციენტიდან, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) იღებდნენ ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს მკურნალობისთვის, 13% იყო მინიმუმ 65 წლის, <2% იყო 75 წლის და უფროსი ასაკის. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას არ აღინიშნა მნიშვნელოვნად უფრო ხშირი ტოქსიურობა. შემდგომი შეჯამებული ანალიზი ჩაუტარდა 981 პაციენტს, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) იღებდნენ ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს მონოთერაპიისთვის, მათგან 15% იყო 65 წლის და უფროსი ასაკის, 2% იყო 75 წლის და უფროსი ასაკის. 65 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებში უფრო ხშირი იყო ეპისტაქსისი, დიარეა, დეჰიდრატაცია, დაღლილობა და პერიფერიული შეშუპება.

514 პაციენტის რანდომიზებულ კვლევაში, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და კარბოპლატინს იღებდნენ ფილტვის არაწვილუჯრედოვანი კიბოს პირველი ხაზის თერაპიის სახით, 31% იყო 65 წლის და უფროსი ასაკის, 4.55 იყო 75 წლის და უფროსი ასაკის, მიელოსუპრესია, პერიფერიული ნეიროპათია და ართრალგია უფრო ხშირი იყო 65 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებში ახალგაზრდებთან შედარებით. ეფექტურობის განსხვავება, რაც განისაზღვრა პასუხის სიხშირით, არ აღინიშნა 65 წლის და უფროსი ასაკის და უფრო ახალგაზრდა პაციენტებს შორის.

431 პაციენტის რანდომიზებულ კვლევაში, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და გემციტაბინს იღებდნენ პანკრეასის ადენოკარცინომის პირველი ხაზის თერაპიის სახით, 41% იყო 65 წლის და უფროსი ასაკის, 10% იყო 75 წლის და უფროსი ასაკის. ეფექტურობის განსხვავება არ აღინიშნა 65 წლის და უფროსი ასაკის და უფრო ახალგაზრდა პაციენტებს შორის. დიარეა, მადის დაქვეითება, დეჰიდრატაცია და ეპისტაქსისი უფრო ხშირი იყო 65 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებში უფრო ახალგაზრდებთან შედარებით. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) კლინიკური კვლევები არ მოიცავდა 75 წლის და უფროსი ასაკის, პანკრეასის ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების საკმარის რაოდენობას უფრო ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით პასუხის განსხვავების განსაზღვრისთვის.

### **პედიატრიაში გამოყენება**

პედიატრიული ასაკის პაციენტებში პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ეფექტურობა და უსაფრთხოება შეფასებული არ არის.

### **პაციენტები ღვიძლის დაზიანებით**

პაკლიტაქსელისადმი ექსპოზიცია შეიძლება უფრო მაღალი იყოს პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის დაზიანება. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზა შეამცირეთ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის საშუალო და მძიმე დაზიანება. პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არ გამოიყენოთ პაციენტებში, რომელთა საერთო ბილირუბინი  $>5xULN$  ან ასტ  $>10xULN$ . არ გამოიყენოთ პანკრეასის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის საშუალო ან მძიმე დაზიანება.

### **პაციენტები თირკმლის დაზიანებით**

პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) საწყისი დოზის ცვლილება საჭირო არ არის თირკმლის მსუბუქი და საშუალო დაზიანების მქონე პაციენტებში (განსახდვრული კრეატინინის კლირენსით  $\geq 30$ - $<90$ მლ/წთ). არ არსებობს საკმარისი მონაცემები დოზირების რეკომენდაციებისთვის პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ თირკმლის მძიმე დაზიანება ან თირკმლის დაავადების ტერმინალური სტადია (კრეატინინის კლირენსი  $<30$ მლ/წთ).

### **გავლენა ავტომობილის მართვის და მექანიზმების გამოყენების უნარზე**

პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გააჩნია მცირე ან საშუალო გავლენა ავტომობილის მართვის და მექანიზმების გამოყენების უნარზე. პაკლიტაქსელმა (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) შეიძლება გამოიწვიოს გვერდითი რეაქციები, როგორცაა დადლილობა (მალიან ხშირი) და თავბრუსხვევა (ხშირი), რამაც შეიძლება იმოქმედოს ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. პაციენტებს უნდა ურჩიონ დადლილობის ან თავბრუსხვევის შემთხვევაში თავი შეიკავონ ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობისგან.

### **გვერდითი ეფექტები**

რადგან კლინიკური კვლევები ტარდება განსხვავებულ პირობებში, პრეპარატის კლინიკურ კვლევებში აღწერილი გვერდითი რეაქციების სიხშირე არ შეიძლება პირდაპირ შეადარონ სხვა პრეპარატის კლინიკური კვლევების შედეგებს და შეიძლება არ ასახავდეს პრაქტიკაში აღნიშნულ სიხშირეს.

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ( $\geq 20\%$ ) მუშუს მეტასტაზირებული კიბოს დროს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ერთეული აგენტის სახით გამოყენებისას არის ალოპეცია, ნეიტროპენია, სენსორული ნეიროპათია, ანომალური ეკგ, დადლილობა/ასთენია, მიალგია/ართრალგია, ასტ მომატება, ტუტე ფოსფატაზას მომატება, ანემია, გულისრევა, ინფექციები და დიარეა.

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები ( $\geq 20\%$ ) ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და კარბოპლატინის კომბინაციის გამოყენებისას არის ანემია, ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია, ალოპეცია, პერიფერიული ნეიროპათია, გულისრევა და დადლილობა. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ყველაზე ხშირი სერიოზული გვერდითი რეაქციები ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში გამოყენებისას არის ანემია (4%) და პნევმონია (3%). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რაც იწვევს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) პერმანენტულ მოხსნას არის ნეიტროპენია (3%), თრომბოციტოპენია (4%) და პერიფერიული ნეიროპათია (1%). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რაც იწვევს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზის შემცირებას არის ნეიტროპენია (24%), თრომბოციტოპენია (13%) და ანემია (6%). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რაც იწვევს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზირების შეჩერებას ან გადადებას არის ნეიტროპენია (41%), თრომბოციტოპენია (30%) და ანემია (16%).

პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) რანდომიზებულ, ღია კვლევაში გემციტაბინთან კომბინირებული გამოყენებისას პანკრეასის ადენოკარცინომის დროს ყველაზე ხშირი ( $\geq 20\%$ ), სელექციური ( $\geq 5\%$ -ით მაღალი სიხშირე) გვერდითი რეაქციებია ნეიტროპენია, დადლილობა, პერიფერიული ნეიროპათია, გულისრევა, ალოპეცია, პერიფერიული ედემა, დიარეა, პირექსია, ლებინება, მადის დაქვეითება, გამონაყარი და დეჰიდრატაცია. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ყველაზე ხშირი სერიოზული გვერდითი რეაქციები ( $\geq 1\%$ -ით მაღალი სიხშირე) არის პირექსია (6%), დეჰიდრატაცია (5%), პნევმონია (4%) და ლებინება (4%). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები რაც იწვევს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მუდმივ მოხსნას არის ნეიტროპენია (10%) და პერიფერიული ნეიროპათია (6%). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები რაც იწვევს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზირების შეჩერებას ან გადადებას არის ნეიტროპენია (16%), თრომბოციტოპენია (12%), დადლილობა (8%), პერიფერიული ნეიროპათია (15%), ანემია (5%) და დიარეა (5%).

## **პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და პაკლიტაქსელის სხვა ფორმულების პოსტმარკეტინგული გამოცდილება**

თუ სხვაგვარად აღნიშნული არ არის, შემდგომი დისკუსია ეხება გვერდით რეაქციებს, რომლებიც იდენტიფიცირებულია პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ლიცენზირების შემდგომი გამოყენებისას. რადგან ეს რეაქციები ნებაყოფლობით არის აღწერილი გაურკვეველი მასშტაბის პოპულაციის მიერ, ყოველთვის შესაძლებელი არ არის მათი სიხშირის ან პრეპარატისადმი ექსპოზიციასთან კავშირის საიმედო შეფასება. ზოგ შემთხვევებში შეიძლება მოსალოდნელი იყოს პაკლიტაქსელის ინექციის დროს აღნიშნული მწვავე მოვლენების განვითარება.

**მომატებული მგრძობელობის რეაქციები:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას აღწერილია მწვავე და ზოგჯერ ფატალური მომატებული მგრძობელობის რეაქციები. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენება პაციენტებში, რომლებსაც ადრე აღენიშნებოდათ მომატებული მგრძობელობა პაკლიტაქსელის ინექციის ან ადამიანის ალბუმინის მიმართ, შესწავლილი არ არის.

**კარდიოვასკულური:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას აღწერილია გულის შეგუბებითი უკმარისობა, მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია და ატრიოვენტრიკულური ბლოკი. ინდივიდების უმრავლესობა ადრე იღებდა კარდიოტოქსიურ პრეპარატებს, როგორცაა ანტრაციკლინები ან ანამნეზში ქონდათ გულის პათოლოგია.

**რესპირატორული:** პაციენტებში, რომლებიც პაკლიტაქსელს (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) იღებენ აღწერილია პნევმონიტი, ინტერსტიციალური პნევმონია და ფილტვის ემბოლიზმი, რადიაციული პნევმონიტი აღწერილია პაციენტებში, რომლებიც პარალელურად რადიოთერაპიას იტარებენ. ფილტვის ფიბროზის შემთხვევები აღწერილია პაკლიტაქსელის ინექციის უსაფრთხოებაზე გაგრძელებული დაკვირვების ფარგლებში და შეიძლება აგრეთვე აღინიშნოს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას.

**ნევროლოგიური:** აღწერილია კრანიალური ნერვების დამბლა და სახმო იოგების პარეზი, აგრეთვე ავტონომიური ნეიროპათია რაც იწვევს პარალიზურ გაუვალობას.

**მხედველობის დარღვევები:** ლიტერატურაში აღწერილი მონაცემები საინექციო პაკლიტაქსელით ნამკურნალებ პაციენტებში ვიზუალური პოტენციალების შესახებ მიუთითებს პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მხედველობის ნერვის მუდმივ დაზიანებაზე. მხედველობის სიმკვეთრის დაქვეითება ცისტური მაკულური ედემის (CME) გამო აღწერილია პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) და სხვა ტაქსანებით მკურნალობის დროს. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ CME უმჯობესდება და მხედველობის სიმკვეთრე შეიძლება საბაზისო მაჩვენებელს დაუბრუნდეს.

**ღვიძლი:** ღვიძლის ნევროზის და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის შემთხვევები, რაც იწვევს სიკვდილს აღწერილია პაკლიტაქსელის ინექციის უსაფრთხოებაზე გაგრძელებული დაკვირვების ფარგლებში და შეიძლება აგრეთვე აღინიშნოს პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას.

**გასტროინტესტინური:** პაკლიტაქსელით (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) მკურნალობის შემდეგ აღწერილია ნაწლავის ობსტრუქცია, ნაწლავის პერფორაცია, პანკრეატიტი და იშემიური კოლიტი. პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ მხოლოდ საინექციო პაკლიტაქსელით ან სხვა ქიმიოთერაპიულ აგენტთან კომბინაციით, აღწერილია ნეიტროპენიური ენტეროკოლიტი (ტიფლიტი) G-CSF გამოყენების მიუხედავად.

**ინექციის ადგილის რეაქციები:** აღწერილია პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ექსტრავაზაციის შემთხვევები. ექსტრავაზაციის შესაძლებლობის გათვალისწინებით, რეკომენდებულია პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ინფუზიის ადგილის მონიტორინგი პრეპარატის გამოყენების დროს შესაძლო ინფილტრაციის გამოსავლენად. პაკლიტაქსელის ინექციის უსაფრთხოებაზე გაგრძელებული დაკვირვების ფარგლებში აღწერილია მწვავე მოვლენები როგორცაა ფლებიტი, ცელულიტი, ინდურაცია, ნევროზი და ფიბროზი. ზოგ შემთხვევებში ინექციის ადგილის რეაქციები პაციენტებში საინექციო პაკლიტაქსელის გამოყენებისას ვითარდებოდა გახანგრძლივებული ინფუზიისას ან ერთი კვირის ან ათი დღის შემდეგ. პაკლიტაქსელის განსხვავებულ ადგილას ინექციისას აღწერილია კანის რეაქციების რეციდივი წინა ექსტრავაზაციის ადგილას - ე.წ. „გახსენება“.

**სხვა კლინიკური მოვლენები:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას აღწერილია კანის რეაქციები გენერალიზებული ან მაკულოპაპულური გამონაყარის, ერთემის და ქავილის ჩათვლით. აღწერილია ფოტოსენსიტიურობის რეაქციები, რადიაციული გახსენების ფენომენი და კაპეციტაბინისადმი ადრე ექსპოზირებულ პაციენტებში პალმარ-პლანტარული ერთროდიზესთეზია. აღწერილია სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიური ეპიდერმალური ნეკროლიზი. პაკლიტაქსელის ინექციისას აღწერილია კონიუნქტივიტის, ცელულიტის და მომატებული ცრემლდენის შემთხვევები.

## **ღოზის გადაჭარბება**

პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) დოზის გადაჭარბების ცნობილი ანტიდოტი არ არსებობს. დოზის გადაჭარბების ძირითადი მოსალოდნელი გართულებები მოიცავს ძვლის ტვინის სუპრესიას, სენსორულ ნეიროტოქსიურობას და მუკოზიტს.

### ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

**მოქმედების მექანიზმი:** პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) არის მიკრომილაკოვანი ინჰიბიტორი, რომელიც იწვევს ტუბულინის დიმერებიდან მიკროტუბულარული ჯგუფების შეგროვებას და ასტაბილურებს მიკრომილაკებს დეპოლიმერიზაციის პრევენციით. ეს სტაბილურობა იწვევს მიკრომილაკების ქსელის ნორმალური დინამიური რეორგანიზაციის ინჰიბირებას, რომელიც აუცილებელია სასიცოცხლო ინტერფაზისთვის და მიტოზური უჯრედების ფუნქციებისთვის. პაკლიტაქსელი აინდუცირებს უჯრედის ციკლში მიკრომილაკების ანომალურ მასას ან „კონებს“ და მიკრომილაკების მრავლობით ვარსკვლავებს მიტოზის დროს.

### ფარმაკოკინეტიკა

**აბსორბცია:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) 80-375მგ/მ<sup>2</sup> დოზების 30 და 180-წუთიანი ინფუზიის შემდეგ საერთო პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკა განისაზღვრა კლინიკურ კვლევებში. დოზის დონე მგ/მ<sup>2</sup>-ში ასახავს პაკლიტაქსელის მგ-ს პაკლიტაქსელში (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები). პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ინტრავენური გამოყენების შემდეგ პლაზმაში კონცენტრაცია დაქვეითდა ბიფაზურად, საწყისი სწრაფი დაქვეითება ასახავდა განაწილებას პერიფერიულ სივრცეში და უფრო ნელი მეორე ფაზა ასახავდა პრეპარატის ელიმინაციას. პრეპარატის ექსპოზიცია (AUC) დოზის პროპორციული იყო 80-300მგ/მ<sup>2</sup> გამოყენებისას და ფარმაკოკინეტიკა დამოკიდებული არ იყო ინტრავენური ინფუზიის ხანგრძლივობაზე. 260მგ/მ<sup>2</sup> პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები 30 წუთიანი ინფუზიის სახით გამოყენების დროს შეადარეს 175მგ/მ<sup>2</sup> პაკლიტაქსელის ინექციის ფარმაკოკინეტიკას 3 საათიანი ინფუზიის დროს. კლირენსი უფრო მაღალი იყო (43%) და განაწილების მოცულობა უფრო მეტი იყო (53%) პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას პაკლიტაქსელის ინექციასთან შედარებით. არ აღინიშნა ტერმინალური ანხევარგამოყოფის პერიოდების განსხვავება.

**განაწილება:** სოლიდური სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენების შემდეგ პაკლიტაქსელი თანაბრად ნაწილდება სისხლის უჯრედებში და პლაზმაში და მაღალი სიხშირით უკავშირდება პლაზმის ცილებს (94%). პაციენტებს შორის შედარებით კვლევაში პლაზმაში შეუკავშირებელი პაკლიტაქსელის ფრაქცია მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო (6.2%) პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას ხსნარზე -დაფუძნებულ პაკლიტაქსელთან შედარებით (2.3%). ეს განაპირობებს შეუკავშირებელი პაკლიტაქსელისადმი მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ ექსპოზიციას პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენებისას ხსნარზე-დაფუძნებულ პაკლიტაქსელთან შედარებით, როდესაც საერთო ექსპოზიცია შედარებადია. ადამიანის შრატის ცილებთან კავშირის in vitro კვლევებში პაკლიტაქსელის 0.1-50μგ/მლ კონცენტრაციის გამოყენებისას გამოჩნდა რომ ციმეტიდინის, რანიტიდინის, დექსამეტაზონის ან დიფენიდრამინის არსებობა არ მოქმედებდა ცილებთან პაკლიტაქსელის კავშირზე. განაწილების საერთო მოცულობა შეადგენს დაახლოებით 1741 ლ-ს; განაწილების ფართო მოცულობა მიუთითებს ექსტენსიურ ექსტრავასკულურ განაწილებაზე და/ან პაკლიტაქსელის ქსოვილებთან კავშირზე.

**მეტაბოლიზმი:** ადამიანის ღვიძლის მიკროსომების და ქსოვილების ნიმუშების in vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ პაკლიტაქსელი მეტაბოლიზდება ძირითადად 6α-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელად CYP2C8-ით; და ორ მცირე მეტაბოლიდად 3'-p-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელად და 6α, 3'-p-დიჰიდროქსიპაკლიტაქსელად CYP3A4-ით. In vitro პაკლიტაქსელის 6α-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელად მეტაბოლიზმს აინჰიბირებდა სხვადასხვა აგენტი (კეტოკონაზოლი, ვერაპამილი, დიაზეპამი, ქინიდინი, დექსამეტაზონი, ციკლოსპორინი, ტენიპოზიდი, ეტოპოზიდი, და ვინკრისტინი), მაგრამ გამოყენებული კონცენტრაცია აჭარბებდა in vivo ნორმალური თერაპიული დოზების დროს აღნიშნულ მაჩვენებლებს. ტესტოსტერონი, 17α-ეთინილესტრადიოლი, რეტინოის მჟავა და ქერცეტინი-CYP2C8 სპეციფიური ინჰიბიტორი, აგრეთვე აინჰიბირებდა in vitro 6α-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელის ფორმირებას. პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე აგრეთვე შეიძლება შეიცვალოს in vivo იმ ნაერთებთან ურთიერთქმედების შედეგად, რომლებიც არის CYP2C8 და/ან CYP3A4 -ს სუბსტრატები, ინდუქტორები ან ინჰიბიტორები.

**ელიმინაცია:** 80-300მგ/მ<sup>2</sup> კლინიკური დოზის დროს პაკლიტაქსელის საშუალო ტოტალური კლირენსი მერყეობს 13-30ლ/სთ/მ<sup>2</sup>-ს შორის, საშუალო ტერმინალური ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენს 13-27 საათს. პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) 260მგ/მ<sup>2</sup>-ს 30 წუთიანი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ შარდში უცვლელი პრეპარატის საშუალო კუმულაციურმა მაჩვენებელმა (4%) გამოავლინა ექსტენსიური, არა-თირკმლისმიერი კლირენსი.

საერთო გამოყენებული დოზის 1%-ზე ნაკლები გამოიყოფოდა შარდში მეტაბოლიტების-6 $\alpha$ -ჰიდროქსიპაკლიტაქსელის და 3'-p-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელის სახით.

ფეკალურ მასებში გამოიყოფოდა საერთო გამოყენებული დოზის დაახლოებით 20%.

**ფარმაკოკინეტიკა ღვიძლის დაზიანების დროს:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენების შემდეგ პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე ღვიძლის დაზიანების ეფექტები შეისწავლეს სოლიდური შორსწასული სიმსივნეების მქონე პაციენტებში. შედეგებმა აჩვენა რომ ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობა (საერთო ბილირუბინი >1- $\leq$ 1.5xULN, ასტ  $\leq$ 10xULN, n=8) კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენდა პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე. პაციენტებში რომლებსაც აღენიშნებოდათ ღვიძლის საშუალო (საერთო ბილირუბინი >1,5- $\leq$ 3xULN, ასტ  $\leq$ 10xULN, n=7) ან მწვავე (საერთო ბილირუბინი >3- $\leq$ 5xULN, n=5) უკმარისობა, 22-26%-ით დაქვეითებული იყო პაკლიტაქსელის მაქსიმალური ელიმინაციის სიხშირე და დაახლოებით 20%-ით გაზრდილი იყო პაკლიტაქსელის AUC ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით (საერთო ბილირუბინი  $\leq$ ULN, ასტ $\leq$ ULN, n=130).

პაკლიტაქსელის ელიმინაცია ინვერსიულ კორელაციას ამჟღავნებს საერთო ბილირუბინთან და პოზიტიურ კორელაციას ამჟღავნებს შრატის ალბუმინთან. ფარმაკოკინეტიკური/ფარმაკოდინამიური მოდელირება აჩვენებს რომ არ არსებობს კორელაცია ღვიძლის ფუნქციებს (როგორც ნაჩვენებია დასაწყისში ალბუმინის და საერთო ბილირუბინის დონით) და ნეიტროპენიას შორის პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) ექსპოზიციისთვის ცვლილებების შემდეგ.

**ფარმაკოკინეტიკა თირკმლის დაზიანების დროს:** თირკმლის მსუბუქი (კრეატინინის კლირენსი  $\geq$ 60-90მლ/წთ, n=61) ან საშუალო (კრეატინინის კლირენსი  $\geq$ 30-60მლ/წთ, n=23) უკმარისობის ეფექტი პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოყენების შემდეგ შეისწავლეს შორსწასული სოლიდური სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში. თირკმლის მსუბუქი და საშუალო უკმარისობა კლინიკურად მნიშვნელოვან ეფექტს არ ახდენდა პაკლიტაქსელის მაქსიმალური ელიმინაციის სიხშირეზე და სისტემურ ექსპოზიციაზე (AUC და Cmax).

**სხვა შინაგანი ფაქტორები:** პაკლიტაქსელის (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი აჩვენებს, რომ წონა (40-143კგ), სხეულის ზედაპირის ფართობი (1.3-2.4მ<sup>2</sup>), სქესი, რასა (აზიური და თეთრი), ასაკი (24-85 წელი) და სოლიდური სიმსივნეების ტიპი კლინიკურად მნიშვნელოვან ეფექტს არ ახდენს პაკლიტაქსელის მაქსიმალური ელიმინაციის სიხშირეზე და სისტემურ ექსპოზიციაზე (AUC და Cmax).

### შეუთავსებლობა

ეს ფარმაცევტული პროდუქტი არ უნდა შეურიონ სხვა პრეპარატებს ინსტრუქციაში აღნიშნული საშუალებების გარდა.

### შენახვა

ინახება 25°C-ზე დაბალ ტემპერატურაზე, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

განზავებული ხსნარი უნდა ინახებოდეს 2-8°C (36-46°F)-ზე, ორიგინალურ კოლოფში, სინათლისგან დაცვისთვის. განზავებული სუსპენზია გამოიყენეთ 24 საათის განმავლობაში. გაანადგურეთ ნებისმიერი გამოუყენებელი ნაწილი.

### განზავებული სუსპენზიის სტაბილურობა საინფუზიო ფლაკონში

ქიმიური და ფიზიკური სტაბილურობა გამოვლინდა 24 საათის განმავლობაში 2-8°C-ზე, შემდეგ 4 საათი 25°C-ზე, სინათლისგან დაცულ ადგილას. განზავებული სამედიცინო პროდუქტის ფლაკონში და საინფუზიო ფლაკონში მაცივარში შენახვის კომბინირებული დრო შეადგენს 24 საათს. ამას შეიძლება მოყვეს საინფუზიო ფლაკონის ოთახის ტემპერატურაზე (დაახლოებით 25°C) და სინათლის პირობებში შენახვა მაქსიმუმ 4 საათს განმავლობაში.

### შეფუთვა

პაკლიტაქსელი (ცილასთან შეკავშირებული ნაწილაკები) გამოდის ლიოფილიზებული ფხვნილის სახით საინექციო სუსპენზიის მოსამზადებლად ფლინტის მინის 50მლ ფლაკონებში (USP ტიპი I), ინდივიდუალურად შეფუთულ კოლოფში.

### გაცემის პირობები:

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაცემა ფორმა №3 რეცეპტით

მწარმოებელი:

**გეთველ ფარმასეუტიკალს**

474, უდიოგ ვიჰარი, ფაზა-V, გურუგრამი-122016,, ჰარიანა, ინდოეთი

IPNY0100EGRAL00 09/21

## მისომიფე-ფემი® კომბო

(მიფეპრისტონი ტაბლეტი 200 მგ და მისოპროსტოლის ტაბლეტები 200 მკგ კომბიშეფუთვაში)

### შემადგენლობა

მიფეპრისტონის ტაბლეტისთვის  
ყოველი შემოუგარსავი ტაბლეტი შეიცავს:  
მიფეპრისტონი 200 მგ  
დამხმარე საშუალებები ..... ს.რ.

მისოპროსტოლის ტაბლეტისთვის  
ყოველი შემოგარსავი ტაბლეტი შეიცავს:  
მისოპროსტოლი 200 მკგ  
დამხმარე საშუალებები ..... ს.რ.

### ფარმაკოლოგიური კლასიფიკაცია

მიფეპრისტონი: სხვა სასქესო ჰორმონი და გენიტალური სისტემის  
მოდულატორი/ანტიპროგესტოგენები  
მისოპროსტოლი: ოქსიტოციკურები/პროსტაგლანდინები

ათქ კოდი: G03XB51.

### ფარმაკოლოგიური მოქმედება

#### ფარმაკოდინამიკა

სამკურნალო საშუალებების ევროპულმა სააგენტომ უარი თქვა წარადგინოს პროდუქტის კვლევის შედეგები მედიკამენტოზურ აბორტში პედიატრიული პოპულაციის ყველა ქვეჯგუფში.

#### მიფეპრისტონი

მიფეპრისტონი არის სინთეზური სტეროიდი ანტიპროგესტაციული მოქმედებით, რაც განპირობებულია პროგესტერონის რეცეპტორებზე პროგესტერონთან კონკურენციის შედეგად.

3-10 მგ/კგ დოზების პერორალურად მიღებისას აინჰიბირებს ენდოგენური ან ეგზოგენური პროგესტერონის მოქმედებას ცხოველთა სხვადასხვა სახეობებში (ვირთხა, თაგვი, კურდღელი და მაიმუნი). მღრღნელებში ეს მოქმედება ვლინდება ორსულობის შეწყვეტით.

1 მგ/კგ ან უფრო დიდი დოზებისას ქალებში მიფეპრისტონი ახდენს პროგესტერონის ენდომეტრიული და მიომეტრიული ეფექტების ანტაგონიზებას. ორსულობის დროს ახდენს მიომეტრიუმის სენსიტიზაციას პროსტაგლანდინების მოქმედებით გამოწვეული შეკუმშვის მიმართ. მაქსიმალური ეფექტი მიიღწევა, როდესაც მიფეპრისტონის შემდეგ 36-48 საათში მიიღება პროსტაგლანდინი.

მიფეპრისტონი იწვევს საშვილოსნოს ყელის დარბილებას და გაფართოებას, რაც ვლინდება მიფეპრისტონის მიღებიდან 24 საათის შემდეგ და იზრდება მაქსიმუმამდე მიღებიდან დაახლოებით 36-48 საათში. მიფეპრისტონი უკავშირდება გლუკოკორტიკოიდის რეცეპტორს. 10-25 მგ/კგ დოზებისას ცხოველებში თრგუნავს დექსამეთაზონის მოქმედებას. ადამიანებში ანტიგლუკოკორტიკოიდული მოქმედება ვლინდება 4.5 მგ/კგ ან უფრო დიდი დოზებისას ACTH და კორტიზოლის კომპენსატორული მომატების გზით.

გლუკოკორტიკოიდის ბიოაქტივობა (GBA) შეიძლება დაითრგუნოს ორსულობის შეწყვეტისთვის 200 მგ მიფეპრისტონის ერთჯერადი მიღების შემდეგ რამდენიმე დღე. აღნიშნულის კლინიკური მნიშვნელობა გაურკვეველია, თუმცა, ლებინება და გულისრევა შეიძლება გაიზარდოს მგრძობიარე ქალებში.



მიფეპრისტონს გააჩნია სუსტი ანტი-ადროგენული მოქმედება, რომელიც ვლინდება მხოლოდ ცხოველებში ძალიან მაღალი დოზების ხანგრძლივად მიღებისას.

### **მისოპროსტოლი**

**მისოპროსტოლი** არის E1 პროსტაგლანდინის სინთეზური ანალოგი. რეკომენდებული დოზებით მისოპროსტოლი იწვევს გლუვი კუნთების შეკუმშვებს მიომეტრიუმში და საშვილოსნოს ყელის მოდუნებას. მისოპროსტოლის უტეროტონული თვისებები ხელს უწყობს ყელის გახსნას და განაყოფიერების პროდუქტის ევაკუაციას.

ვაგინალურად გამოყენებისას საშვილოსნოს ტონუსის ზრდა იწყება დაახლოებით 20 წუთის შემდეგ და მაქსიმუმს აღწევს 46 წუთის შემდეგ. საშვილოსნოს შეკუმშვა უწყვეტად მატულობს ვაგინალურად გამოყენებიდან ოთხი საათის განმავლობაში. მისოპროსტოლის ვაგინალური გზით შეყვანა იწვევს უფრო ძლიერ და რეგულარულ შეკუმშვებს, ვიდრე პერორალური გზით მიღება.

ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტის შემთხვევაში, პროსტაგლანდინის ანალოგის კომბინაცია, რომელიც გამოიყენება მიფეპრისტონის შემდეგ თანმიმდევრულ რეჟიმში, იწვევს განაყოფიერების პროდუქტის გამოდევნას. კლინიკურ ცდებში, წარმატების შემთხვევები შეადგენს 95%-ს 200 მგ მიფეპრისტონის კომბინირებისას 800 მიკროგრამ მისოპროსტოლთან ვაგინალურად ამენორეიდან 63 დღემდე.

### **ფარმაკოკინეტიკა**

#### **მიფეპრისტონი**

##### შეწოვა

600 მგ ერთჯერადი დოზის პერორალურად მიღების შემდეგ მიფეპრისტონი სწრაფად შეიწოვება. უმაღლესი კონცენტრაცია 1.98 მგ/ლ მიიღწევა 1.30 საათის შემდეგ (10 პირის მონაცემებით).

##### განაწილება

100 მგ და მეტი დოზებისას აღინიშნება არასწორხაზოვანი პასუხი დოზაზე. განაწილების ფაზის შემდეგ ელიმინაცია თავდაპირველად ნელია, კონცენტრაციის ნახევრად შემცირებით დაახლოებით 12-72 საათში და შემდეგ უფრო სწრაფი, ნახევარგამოყოფის პერიოდით 18 საათი. რადიორეცეპტორული ანალიზის მეთოდებით, ტერმინალური ნახევარგამოყოფის პერიოდი არის 90 საათამდე, რაც მოიცავს მიფეპრისტონის ყველა მეტაბოლიტს, რომელსაც აქვს პროგესტერონის რეცეპტორებთან ბმის უნარი.

##### ბიოტრანსფორმაცია

მიფეპრისტონის დაბალი დოზების მიღების შემდეგ (20 მგ პერორალურად ან ვენებში), აბსოლუტური ბიოშედწევადობა არის 69%.

პლაზმაში მიფეპრისტონი 98%-ით უკავშირდება პლაზმურ ცილებს: ალბუმინს და ძირითადად ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინს (AAG), რომლისთვისაც შეკავშირება არის სატურირებადი. აღნიშნული სპეციფიკური ბმის გამო მიფეპრისტონის განაწილების მოცულობა და პლაზმური კლირენსი ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინის (AAG) პლაზმური კონცენტრაციის უკუპროპორციულია. 17- პროპინილის ჯაჭვის N-დიმეთილაცია და ტერმინალური ჰიდროქსილირება წარმოადგენს ღვიძლისმიერი ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის პირველად მეტაბოლურ გზებს.

##### ელიმინაცია

მიფეპრისტონი ძირითადად გამოიყოფა განავალში. 600 მგ ეტიკეტირებული დოზის მიღების შემდეგ საერთო რადიოაქტივობის 10% გამოიყოფა შარდში და 90% განავალში.

### **მისოპროსტოლი**

##### შეწოვა

პერორალურად მიღების შემდეგ სწრაფად შეიწოვება, აქტიური მეტაბოლიტის (მისოპროსტოლის) უმაღლესი პლაზმური დონეები ვლინდება დაახლოებით 30 წუთში.

ვაგინალური გზით გამოყენებისას მისოპროსტოლის მჟავას პლაზმური კონცენტრაციები (ე.ი. მისი ფარმაკოლოგიურად აქტიური მეტაბოლიტის) უმაღლეს დონეს აღწევს 1-2 საათში და შემდეგ ნელა მცირდება, რაც იწვევს 4 საათამდე მყარ პლაზმურ დონეებს. ღვიძლი არის მეტაბოლიზმის ძირითადი ადგილი და მისოპროსტოლის მჟავას 1%-ზე ნაკლები გამოიყოფა შარდში. პროდუქტის ფორმულაში მისოპროსტოლის ტაბლეტების შეწოვის სიჩქარე და ხარისხი დაახლოებით 70%-ზე უფრო მაღალია, ვიდრე ციტოტეკის®, ბაზარზე არსებული მისოპროსტოლის ფორმულის.

#### ელიმინაცია

მისოპროსტოლის მჟავას მეტაბოლიტები არააქტიურია და დოზის უდიდესი ნაწილი გამოიყოფა შარდში მისოპროსტოლის და მისოპროსტოლის მჟავას მეტაბოლიტების სახით. მისოპროსტოლის მჟავას ბმა შრატის ცილებთან შეადგენს დაახლოებით 90%-ს და კონცენტრაცია დამოკიდებული არ არის თერაპიულ დოზებზე.

#### **ჩვენებები**

მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტები და მისოპროსტოლი 200 მკგ ტაბლეტები კომბიშეფუთვაში ნაჩვენებია ამენორეის 63 დღემდე საშვილოსნოსშიდა ორსულობის განვითარების სამედიცინო მიზნით შეწყვეტისათვის.

#### **უკუჩვენებები**

მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტები და მისოპროსტოლის 200 მკგ ტაბლეტები კომბიშეფუთვაში არასოდეს უნდა დაინიშნოს შემდეგი მდგომარეობების დროს:

- ორსულობა, რომელიც დადასტურებული არ არის გინეკოლოგიური გამოკვლევით, ულტრაბგერითი სკანირებით ან ბიოლოგიური ანალიზებით,
- ორსულობა ამენორეის 63 დღის შემდეგ,
- დადასტურებული ან საეჭვო საშვილოსნოს გარე ორსულობა,
- ადრე დადასტურებული ალერგია პროსტაგლანდინების მიმართ,
- მწვავე ასთმა არაკონტროლირებული თერაპიით,
- თანდაყოლილი პორფირია,
- თირკმელზედა ჯირკვლის ქრონიკული უკმარისობა,
- მომატებული მგრძნობელობა აქტიური სუბსტანციების ან ნებისმიერი სხვა დამხმარე საშუალების მიმართ.

#### **გაფრთხილებები**

სპეციფიკური კვლევების არარსებობის პირობებში რეკომენდებულია სიფრთხილის გამოჩენა, როდესაც მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტების და მისოპროსტოლის 200 მკგ ტაბლეტების კომბიშეფუთვაში გამოყენება განიხილება პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ:

- თირკმლის უკმარისობა
- ღვიძლის უკმარისობა
- არასათანადო კვება.

გულის სარქველების პროთეზის მქონე პაციენტებში ან იმ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე ჰქონდათ ინფექციური ენდოკარდიტის ერთი ეპიზოდი, უნდა ჩატარდეს შესაბამისი პროფილაქტიკური მკურნალობა ანტიბიოტიკით.

ეს მეთოდი მოითხოვს ქალის აქტიურ ჩართულობას, რომელიც ინფორმირებული უნდა იყოს მეთოდის მოთხოვნების შესახებ:

- ორი პრეპარატის თანმიმდევრული მიღების აუცილებლობაზე, ე.ი. ჯერ მიიღება მიფეპრისტონი და შემდეგ მისოპროსტოლი 36-48 საათის შემდეგ,
- მიფეპრისტონის მიღების შემდეგ 14-21 დღის განმავლობაში დაკვირვებისთვის ვიზიტის საჭიროებაზე, მუცლის სრული მოშლის შემოწმების მიზნით,
- შესაძლებლობაზე, რომ ეს მეთოდი შეიძლება უშედეგო იყოს, რის გამოც შეიძლება საჭირო გახდეს ორსულობის შეწყვეტა ქირურგიული მეთოდით.

თუ ორსულობა არის საშვილოსნოსშიდა მოწყობილობის არსებობისას, მიფეპრისტონის მიღების წინ ის ამოღებული უნდა იყოს.

ნაყოფის გამოდევნა შეიძლება მოხდეს მისოპროსტოლის მიღების წინ (შემთხვევათა 1-2%-ში). ეს არ გამოირიცხავს შემდგომი დაკვირვების მიზნით ვიზიტს, რათა შემოწმდეს, რომ აბორტი იყო სრული.

მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტების და მისოპროსტოლი 200 მკგ ტაბლეტების კომბიშეფუთვაში მიღების წინ იმ ქალის მიერ, რომელსაც ჩატარებული აქვს სასქესო ორგანოების მოკვეთა (FMG), უნდა ჩატარდეს ფიზიკური შემოწმება კვალიფიციური სამედიცინო სპეციალისტის მიერ, რათა გამოირიცხოს ნებისმიერი ანატომიური დაბრკოლება სამედიცინო აბორტისთვის.

ვინაიდან მნიშვნელოვანია სათანადო სამედიცინო თერაპიის ხელმისაწვდომობა საგანგებო შემთხვევებისთვის, მკურნალობის პროცედურა უნდა შესრულდეს მხოლოდ ისეთ ადგილას, სადაც პაციენტისთვის ხელმისაწვდომი იქნება სამედიცინო საშუალებები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ქირურგიულ მკურნალობას არასრული აბორტისას ან სისხლის გადაუდებელ გადასხმას ან რეანიმაციულ ღონისძიებებს პირველი ვიზიტიდან გაწერამდე პერიოდში.

#### მეთოდთან დაკავშირებული რისკები

##### - წარუმატებელი შედეგები

წარუმატებლობის არაუმნიშვნელო რისკი, რომელიც ვლინდება შემთხვევათა 4.5-7.8 %-ში, სავალდებულოს ხდის შემდგომი დაკვირვების მიზნით ვიზიტს, რომლის დროსაც უნდა შემოწმდეს, რომ აბორტი არის სრული.

პაციენტს უნდა მიეწოდოს ინფორმაცია, რომ სრული აბორტის მისაღწევად შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული მკურნალობა.

##### -სისხლდენა

პაციენტს უნდა მიეწოდოს ინფორმაცია გახანგრძლივებული ვაგინალური სისხლდენის განვითარების შესახებ (მიფეპრისტონის მიღებიდან საშუალოდ დაახლოებით 13 დღე, ზოგიერთ ქალში 3 კვირამდე). რამდენიმე შემთხვევაში, შეიძლება საჭირო გახდეს მძიმე სისხლდენის გამო საშვილოსნოს ქირურგიული ევაკუაცია. სისხლდენა არც ერთ შემთხვევაში არ წარმოადგენს ორსულობის შეწყვეტის დადასტურებას, რადგან ის ასევე შეიძლება განვითარდეს წარუმატებლობის უმრავლეს შემთხვევაში. პაციენტს უნდა მიეწოდოს ინფორმაცია, რომ არ გაემგზავროს შორს იმ ადგილიდან, სადაც დაენიშნება პრეპარატი, იმ დრომდე, ვიდრე არ დადასტურდება სრული აბორტი. მან უნდა მიიღოს ზუსტი მითითებები, თუ ვის უნდა დაუკავშირდეს და სად უნდა მივიდეს რაიმე პრობლემის ან გადაუდებელი შემთხვევის დროს, განსაკუთრებით ძალიან მძიმე ვაგინალური სისხლდენისას. შემდგომი დაკვირვების ვიზიტი უნდა შედგეს მიფეპრისტონის მიღებიდან 14-21 დღეში, რომ სათანადო საშუალებებით (კლინიკური გამოკვლევა, ულტრაბგერითი სკანირება ან ბეტა-HDS) დადასტურდეს სრული აბორტი და რომ ვაგინალური სისხლდენა შეწყდა ან მნიშვნელოვნად შემცირდა. თუ სისხლდენა (მსუბუქი კი) გრძელდება დაკვირვების ვიზიტის შემდეგ, აუცილებელია შემოწმება რამდენიმე კვირის შემდეგ. თუ არსებობს ეჭვი მიმდინარე ორსულობაზე, შეიძლება საჭირო გახდეს შემდგომი ულტრაბგერითი სკანირება მისი სიცოცხლისუნარიანობის შესაფასებლად. ამ დროს პერსისტენტული სისხლდენა შეიძლება ნიშნავდეს არასრულ აბორტს ან შეუმჩნეველ საშვილოსნოსგარე ორსულობას და განხილული უნდა იყოს სათანადო კვლევების/მკურნალობის ჩატარება.

დაკვირვების ვიზიტზე დიაგნოსტიკური მიმდინარე ორსულობის შემთხვევაში, ექიმმა ქალს უნდა შესთავაზოს შეწყვეტა სხვა მეთოდით. ვინაიდან მძიმე სისხლდენა, რომელიც საჭიროებს ჰემოსტატიკურ კურეტაჟს ვითარდება შემთხვევათა 0.2-1.8%-ში ორსულობის შეწყვეტის სამედიცინო მეთოდის დროს, აუცილებელია განსაკუთრებული სიფრთხილის

გამოჩენა ჰემოსტატიკური დარღვევების მქონე პაციენტებში ჰიპერკოაგულაციით ან ანემიით. გადაწყვეტილება სამედიცინო თუ ქირურგიული მეთოდის გამოყენების შესახებ მიიღება სპეციალიზებულ კონსულტანტებთან ერთად ჰემოსტატიკური დარღვევის სახეობის და ანემიის დონის მიხედვით.

#### ინფექცია

გენიტალური ტრაქტი უფრო მგრძობიარეა მზარდი ინფექციის მიმართ, როდესაც საშვილოსნოს ყელი გაფართოებულია აბორტის ან მშობიარობის შემდეგ. არსებობს გარკვეული მონაცემები კლინიკურად მნიშვნელოვანი მენჯის ღრუს ინფექციების შემთხვევების შესახებ სამედიცინო აბორტის შემდეგ, მაგრამ ეს იშვიათია და სავარაუდოდ ვითარდება უფრო ნაკლებად ხშირად, ვიდრე ვაკუუმური ასპირაციის შემდეგ. მენჯის ღრუს ორგანოების ინფექციების სიმპტომების უმრავლესობა, როგორცაა ტკივილი, ხშირად არასპეციფიკურია და ამიტომ, ზუსტი დიაგნოზის დასმა ძნელია. ისეთი კლინიკური ნიშნების მქონე ქალებში, როგორცაა მენჯის ტკივილი, მუცლის ან საშვილოსნოს დანამატების სირბილე, ვაგინალური გამონადენი და ცხელება, ეჭვი უნდა იქნას მიტანილი მენჯის ინფექციაზე და სათანადო მკურნალობა უნდა დაიწყოს.

ვატალური ან სერიოზული ტოქსიკური შოკის ძალიან იშვიათი შემთხვევები, გამოწვეული ისეთი პათოგენებით, როგორცაა *Clostridium sordellii* endometritis, *Escherichia coli* ცხელებით ან ინფექციის სხვა ამკარა სიმპტომებით ან მათ გარეშე, აღინიშნა სამედიცინო აბორტის შემდეგ 200 მგ მიფეპრისტონის გამოყენებისას, შემდგომში პერორალური გამოყენების მისოპროსტოლის ტაბლეტების არაავტორიზებული ვაგინალური გამოყენებით. გამორიცხული არ არის, რომ ეს ინფექცია შეიძლება ასევე განვითარდეს ვაგინალური მისოპროსტოლის გამოყენებისას. კლინიკისტებმა უნდა იცოდნენ ამ პოტენციურად სასიკვდილო გართულების შესახებ.

#### სხვა რისკები

ორსულობასთან დაკავშირებული სიმპტომები, როგორცაა გულისრევა და ღებინება, შეიძლება გაიზარდოს მიფეპრისტონის შემდეგ და კიდევ უფრო მოიმატოს მისოპროსტოლის მიღების შემდეგ, ეს სიმპტომები სუსტდება და გადის აბორტის პროცესის დროს. მუცლის ქვედა ნაწილში ტკივილი და სპაზმები ყველაზე გავრცელებული სიმპტომებია და ისინი უკავშირდება მისოპროსტოლის მიღებას და აბორტის პროცესს. თუ ტკივილი გრძელდება განაყოფიერების პროდუქტის გამოდევნის შემდეგ, გამოკვლეული უნდა იყოს მისი მიზეზი. დიარეა არის ყველაზე გავრცელებული დოზა-დამოკიდებული გვერდითი ეფექტი დაკავშირებული მისოპროსტოლის გამოყენებასთან, რომელიც ჩვეულებრივ არ საჭიროებს მკურნალობას. ზოგიერთი ქალში ასევე აღინიშნება შეციება, კანკალი და/ან ტემპერატურის მომატება მისოპროსტოლის მიღების შემდეგ.

რაც შეეხება რეზუსის განსაზღვრას და რეზუსის ალოიმუნიზაციის პრევენციას, გამოიყენება ისეთივე ზოგადი ზომები სამედიცინო აბორტისას, როგორც ორსულობის ნებისმიერი შეწყვეტისას.

სამედიცინო აბორტის წინ უნდა ჩატარდეს რეპროდუქციული ტრაქტის ნებისმიერი ინფექციის მკურნალობა.

კლინიკური ცდებისას აღინიშნა ორსულობების განვითარება აბორტსა და მენსტრუაციული ციკლის განახლებას შორის. შემდგომ ორსულობაზე მიფეპრისტონის ზემოქმედების თავიდან აცილების მიზნით, რეკომენდებულია დაუცველი სქესობრივი კავშირის თავიდან აცილება აბორტის შემდეგ პირველ მენსტრუაციამდე. ამიტომ, შესაბამისი კონტრაცეპციული მეთოდების გამოყენება უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება მალე მისოპროსტოლის მიღების შემდეგ.

#### **ურთიერთქმედებები**

ერთჯერადი დოზის მიღების ურთიერთქმედების კვლევები ჩატარებული არ არის. CYP3A4-ის მიერ მიფეპრისტონის მეტაბოლიზმის გათვალისწინებით, შესაძლებელია, რომ კეტოკონაზოლმა, იტრაკონაზოლმა, ერთრომიციმმა და გრეიპფრუტის წვენი დათრგუნონ მისი მეტაბოლიზმი (მიფეპრისტონის შრატისმიერი დონეების გაზრდით). გარდა ამისა, რიფამპინი, დექსამეთაზონი, კრაზანამ და ზოგიერთმა ანტიკონვულსანტმა (ფენიტონი, ფენობარბიტალი და კარბამაზეპინი) შეიძლება გამოიწვიონ მიფეპრისტონის მეტაბოლიზმი (მიფეპრისტონის შრატისმიერი დონეების შემცირებით). In vitro ინჰიბირების შესახებ ინფორმაციის საფუძველზე, მიფეპრისტონის იმავდროულმა მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს იმ პრეპარატების შრატისმიერი დონეების მომატება, რომლებიც CYP3A4 სუბსტრატებია. ორგანიზმიდან მიფეპრისტონის ნელი ელიმინაციის გამო, ამგვარი ურთიერთქმედება შეიძლება გამოვლინდეს მისი მიღების შემდეგ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ამიტომ, აუცილებელია სიფრთხილის გამოჩენა, როდესაც მიფეპრისტონი მიიღება იმ პრეპარატებთან ერთად, რომლებიც წარმოადგენენ CYP3A4 სუბსტრატებს და გააჩნიათ ვიწრო თერაპიული დიაპაზონი, როგორცაა ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი, სიროლიმუსი, ევეროლიმუსი, ალფენტანილი, დიერგოტამინი, ერგოტამინი, ფენტანილი და ქინიდინი, ან ზოგიერთი პრეპარატი, რომლებიც გამოიყენება ზოგადი ანესთეზიის დროს. მაგნიუმის შემცველმა ანტაციდებმა შეიძლება გაამწვავონ მისოპროსტოლით გამოწვეული დიარეა.

## **ორსულობა და ლაქტაცია**

### **ორსულობა**

ცხოველებში მიფეპრისტონის აბორტოგენული ეფექტი გამორიცხავს მოლეკულის ტერატოგენური ზემოქმედების სათანადო შეფასებას.

სუბ-აბორტული დოზების გამოყენებისას, მალფორმაციების ცალკეული შემთხვევები აღინიშნება კურდღლებში, მაგრამ არა ვირთხებში ან თაგვებში და შემთხვევების სიმცირის გამო, ისინი არ მიიჩნევა მნიშვნელოვნად ან არ მიეკუთვნება მიფეპრისტონს.

ადამიანებში მალფორმაციების მცირე შემთხვევები საშუალებას არ იძლევა, რომ შეფასდეს მიფეპრისტონის ცალკე ან პროსტაგლანდინთან ერთად ზიანი. შესაბამისად, მონაცემები ძალიან მცირე იმისათვის, რომ განისაზღვროს მოლეკულა ტერატოგენურია თუ არა ადამიანისთვის.

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებისას არ გამოვლენილა მისოპროსტოლის ტერატოგენურობის მტკიცებულება, მაგრამ მან აჩვენა ფეტოტოქსიკურობა მაღალ დოზებზე. ამჟამად არ არსებობს შესაბამისი კლინიკური მონაცემები, რომლებიც მიუთითებდა მალფორმაციის შესაძლო განვითარებაზე ორსულობის დროს მისოპროსტოლის ვაგინალური გამოყენების შემდეგ. მიუხედავად ამისა, რამდენიმე შემთხვევაში, როდესაც მისოპროსტოლი თვითნებურად მიიღებოდა (პერორალურად ან ვაგინალურად) აბორტის ინდუცირებისთვის, აღინიშნა მისოპროსტოლის შემდეგი საზიანო ეფექტები: კიდურების ნაყოფის მოძრაობის და თავის ქალის ნერვების მალფორმაციები (ჰიპომიმია, წოვის, ყლაპვის, და თვალის მოძრაობების ანომალიები). დღეისათვის გამორიცხული არ არის მალფორმაციის რისკი.

შესაბამისად:

- ქალებს უნდა მიეწოდოთ ინფორმაცია, რომ ორსულობის შეწყვეტის სამედიცინო მეთოდის წარუმატებლობის რისკის გამო და ნაყოფისათვის უცნობი რისკის გამო, სავალდებულოა შემდგომი ვიზიტი დაკვირვების მიზნით.
- თუ დიაგნოსტიკა მეთოდის წარუმატებლობა საკონტროლო ვიზიტისას (სიცოცხლისუნარიანი მიმდინარე ორსულობა), და პაციენტი კვლავ თანახმა იქნება, ორსულობის შეწყვეტა უნდა დასრულდეს სხვა მეთოდით.
- თუ პაციენტს სურს ორსულობის გაგრძელება, არსებული მონაცემები ძალიან მცირეა იმისათვის, რომ გამართლებული იყოს ორსულობის სისტემატიური შეწყვეტა. ასეთ შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს ორსულობის ულტრაბგერითი მონიტორინგი.

## ლაქტაცია

მიფეპრისტონი არის ლიპოფილური ნაერთი და თერიულად ის შეიძლება გამოიყოს დედის რძეში. თუმცა, ამის შესახებ მონაცემები არ არსებობს. შესაბამისად, პრეპარატის გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული ძუძუთი კვების დროს.

## ზემოქმედება ავტომობილების და დანადგარების მართვის უნარზე:

კვლევები ავტომობილებისა და მექანიზმების მართვის უნარზე ზემოქმედების შესახებ ჩატარებული არ არის.

მიფეპრისტონმა და მისპროსტოლმა შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუსხვევა, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს ავტომობილების და დანადგარების მართვის უნარზე.

## დოზირება და გამოყენების წესი

200 მგ მიფეპრისტონი (ერთი ტაბლეტი) მიიღება ერთჯერადი პერორალური დოზის სახით, რის შემდეგაც მიიღება 800 მკგ მისოპროსტოლი 36-48 საათის შემდეგ (ე.ი. 4 ტაბლეტი თითოეული 0.2 მგ) ვაგინალურად ან პერორალურად (პრეფერენციის და სისხლდენის რაოდენობის მიხედვით). თუ პაციენტს მიფეპრისტონის მიღების შემდეგ მალევე აღენიშნება ლებინება, მან ექიმს უნდა აცნობოს ამის თაობაზე.

მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტები და მისოპროსტოლი 200 მკგ ტაბლეტები კომბიშეფუთვაში შესწავლილია მხოლოდ 18 წლის ზემოთ ასაკის ქალებში.

## პედიატრიული პოპულაცია

მიფეპრისტონი 200 მგ ტაბლეტები და მისოპროსტოლი 200 მკგ ტაბლეტები კომბიშეფუთვაში შეფასებული არ არის ბავშვებსა და მოზარდებში გამოსაყენებლად.

## მიღების წესი

მისოპროსტოლის ტაბლეტების მიღება შეიძლება მოხდეს ჯანადაცვის სპეციალისტის დახმარებით ან თვითონ ქალის მიერ.

## გვერდითი ეფექტები და სპეციალური სიფრთხილის ზომები

არასასურველი ეფექტები რანჟირებულია სიხშირეების მიხედვით. სიხშირის თითოეულ ჯგუფში ეფექტები წარმოდგენილია სერიოზულობის ხარისხის კლებადობის მიხედვით.

ძალიან ხშირი ( $\geq 1/10$ )

ხშირი ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

არახშირი ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )

იშვიათი ( $1/10,000, \leq 1/1,000$ )

ძალიან იშვიათი ( $< 1/10,000$ ), ცნობილი არ არის (შეფასება შეუძლებელია არსებული მონაცემების საფუძველზე).

ვასკულარული დარღვევები	
იშვიათი:	ჰიპოტენზია
კუჭ-ნაწლავის სისტემა	
ხშირი:	სპაზმები, მსუბუქი ან ზომიერი. გულისრევა, ლებინება, დიარეა (ეს კუჭ-ნაწლავური ეფექტები დაკავშირებულია მისოპროსტოლის გამოყენებასთან).
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები	
არახშირი:	მომატებული მგრძნობელობა: კანზე გამონაყარი
იშვიათი:	ჭინჭრის ციება, ერითროდერმა, erythema nodosum, ეპიდერმული ნეკროლიზი

დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და ძუძუს მხრივ:	
ძალიან ხშირი:	საშვილოსნოს შეკუმშვები ან სპაზმები (70-80%-მდე) მისოპროსტოლის მიღების შემდეგ საათებში.
ხშირი:	მძიმე სისხლდენა ვითარდება შემთხვევათა 5%-ში და შეიძლება საჭირო გახდეს ჰემოსტატიკური კურეტაჟი ან სისხლის გადასხმა შემთხვევათა 1.8%-მდე.
არახშირი:	ინფექცია აბორტის შემდეგ: საექვო ან დადასტურებული ინფექციები (ენდომეტრიტი, მენჯის ანთებითი დაავადება) აღინიშნა ქალების 1%-ზე ნაკლებში.
ზოგადი დარღვევები და მდგომარეობები გამოყენების ადგილას	
იშვიათი:	თავის ტკივილი, სისუსტე, ვაგალური სიმპტომები (აღინიშნა სიცხის მოწოდებები, თავბრუსხვევა, გაციება) და ცხელება.

აღინიშნა Clostridium sordellii endometritis-ით გამოწვეული ფატალური ტოქსიკური შოკის ძალიან იშვიათი შემთხვევები ცხელების ან ინფექციის სხვა აშკარა სიმპტომების გარეშე. კლინიკის ტემპმა უნდა გაითვალისწინონ ეს პოტენციურად ფატალური მოვლენა.

**იდენტიფიკაცია**

200 მგ მიფეპროსტონის ერთი ტაბლეტი და 200 მკგ მისოპროსტოლის ოთხი ტაბლეტი შეფუთული ალუმინის/ალუმინის (ცივი ფორმის) ბლისტერში ინსტრუქციის ფურცელთან ერთად კოლოფში.

**შენახვის პირობები**

შეინახეთ არა უმეტეს 25°C ტემპერატურაზე მზის სინათლის პირდაპირი ზემოქმედებისგან დაცულ ადგილას.

შეინახეთ ბავშვებისაგან მიუწვდომელ ადგილას.

შენახვის ვადა: 24 თვე.

შესწორების თარიღი: 2018 წლის ივლისი.

**გაცემის პირობები:**

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II , გაცივმა ფორმა №3 რეცეპტით, გამოიყენება სამედიცინო დაწესებულებებში

**მწარმოებელი:** Naari Pharma Private Limited

ნაკვეთი N 14-16, 55-57, სექტორი - 5,

IIE, პანტნაგარი, რუდრაპური-263153,

ოლქი - უდჰამ სინგჰ ნაგარი,

უტტარაკჰანდი - ინდოეთი

**წარმოებულია კომპანიისთვის**

NAARI PTE, სინგაპური

NAARI Celebrating women

**ბაზარზე განთავსებულია შემდეგი კომპანიის სახელით:**

WomanCare Global Trading CIC

ვან ბართოლომიუ ქლოუზი  
ლონდონი, EC1A 7BL, გაერთიანებული სამეფო



## **მისო-ფემი®**

მისოპროსტოლი 200 მკგ

### **შემადგენლობა**

ყოველი შემოუფარსავი ტაბლეტი შეიცავს:

მისოპროსტოლი 200 მკგ

დამხმარე საშუალებები საკმარისი რაოდენობა

### **ფარმაცოლოგიური კლასიფიკაცია**

ფარმაცოთერაპიული ჯგუფი: პროსტაგლანდინები, ათქ კოდი: A02BB01.

მისო-ფემი არის ბუნებრივად არსებული E1 პროსტაგლანდინის ანალოგი, რომელიც ხელს უწყობს პეპტიკური წყლულის განკურნებას და სიმპტომების მოხსნას.

### **ფარმაცოლოგიური მოქმედება**

ფარმაცოდინამიკა

მისო-ფემი იცავს კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვან გარსს ბაზალური, სტიმულირებული და ღამის მჟავას სეკრეციის დათრგუნვით და კუჭის სეკრეციების, კუჭის სითხეების პროტეოლიტური აქტივობის მოცულობის შემცირებით და ბიკარბონატის და ლორწოს სეკრეციის გაზრდით.

### **ფარმაცოკინეტიკა**

მისო-ფემი სწრაფად შეიწოვება პერორალური მიღების შემდეგ, აქტიური მეტაბოლიტის უმაღლესი პლაზმური დონეები (მისოპროსტოლის მჟავა) მიიღწევა დაახლოებით 30 წუთში. მისოპროსტოლის მჟავას პლაზმაში ნახევარგამოყოფის პერიოდი არის დაახლოებით 20-40 წუთი. დღეში ორჯერ 400 მიკროგრამი დოზის განმეორებით მიღების შემდეგ პლაზმაში არ აღინიშნება მისოპროსტოლის მჟავას აკუმულაცია.

### **ჩვენებები**

მისო-ფემი ნაჩვენებია თორმეტგოჯა ნაწლავის და კუჭის წყლულის სამკურნალოდ, მათ შორის არასტეროიდული ანთების საწინაამდეგო პრეპარატებით გამოწვეული წყლულის სამკურნალოდ რისკის მქონე ართრიტულ პაციენტებში, რომლებსაც შეუძლიათ არასტეროიდული ანთების საწინაამდეგო პრეპარატებით თერაპიის გაგრძელება. გარდა ამისა, მისო-ფემის გამოყენება შეიძლება არასტეროიდული ანთების საწინაამდეგო პრეპარატებით გამოწვეული წყლულების პროფილაქტიკისათვის.

### **უკუჩვენებები**

მისოპროსტოლი უკუნაჩვენებია:

ორსულ ქალებში ან იმ ქალებში, რომლებშიც ორსულობა გამორიცხული არ არის ან რომლებიც გეგმავენ ორსულობას, რადგან მისოპროსტოლი ზრდის საშვილოსნოს ტონუსს და შეკუმშვებს ორსულობის დროს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს განაყოფიერების პროდუქტების ნაწილობრივი ან სრული გამოდევნა. ორსულობის დროს გამოყენება დაკავშირებულია თანდაყოლილ დეფექტებთან.

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ დადასტურებული მომატებული მგრძნობელობა მისოპროსტოლის ან პრეპარატის ნებისმიერი სხვა კომპონენტის ან სხვა პროსტაგლანდინების მიმართ.

### **გაფრთხილებები**

რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მისოპროსტოლის გამოყენება არ უნდა დაიწყოს იმ დრომდე, ვიდრე არ გამოირიცხება ორსულობა და მათ უნდა მიეცეთ რჩევა მკურნალობის პერიოდში შესაბამისი კონტრაცეპციის მნიშვნელობაზე. ორსულობაზე ექვის არსებობისას, პრეპარატის გამოყენება უნდა შეწყდეს.

ასეთ პაციენტებში რეკომენდებულია, რომ მისო-ფემის გამოყენება მოხდეს მაშინ, თუ, პაციენტი:

) იღებს ეფექტურ კონტრაცეპციულ ზომებს

) ინფორმირებულია მისო-ფემის მიღების რისკების შესახებ ორსულობისას.

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში მისოპროსტოლის მიღებისას აღინიშნა კუჭ-ნაწლავური სისხლდენა, წყლულები და პერფორაცია. ექიმები და პაციენტები ფრთხილად უნდა იყვნენ წყლულთან დაკავშირებით, მაშინაც კი, თუ არ არსებობს კუჭ-ნაწლავური სიმპტომები და, შესაბამის შემთხვევებში, გამოყენების წინ უნდა ჩატარდეს ენდოსკოპია და ბიოფსია კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტში ავთვისებიანი დაავადების გამოსარიცხად. ეს და სხვა კვლევები, რომლებსაც ექიმი აუცილებლად მიიჩნევს, განმეორებით უნდა ჩატარდეს სათანადო ინტერვალებით დაკვირვების მიზნით.

მისოპროსტოლზე სიმპტომატური პასუხები არ გამოიციხავს კუჭის ავთვისებიანობის არსებობას.

მისოპროსტოლი სიფრთხილით გამოიყენება ისეთი მდგომარეობების მქონე პაციენტებში, რომლებიც იწვევენ წინასწარგანწყობას დიარეის მიმართ, როგორცაა ნაწლავების ანთებითი დაავადება. დიარეის რისკის შესამცირებლად მისოპროსტოლი მიიღება საკვებთან ერთად და თავიდან უნდა იქნას აცილებული მაგნიუმის შემცველი ანტაციდები.

მისოპროსტოლი სიფრთხილით გამოიყენება იმ პაციენტებში, რომლებშიც დეჰიდრატაცია შეიძლება სახიფათო იყოს. აუცილებელია ამ პაციენტების მონიტორინგი.

კლინიკური კვლევების შედეგები აჩვენებს, რომ მისო-ფემი არ იწვევს ჰიპოტენზიას ისეთ დოზებზე, რომლებიც ეფექტურია კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულების ხელშეწყობისთვის. მიუხედავად ამისა, მისო-ფემი სიფრთხილით გამოიყენება ისეთი დაავადებებისას, როდესაც ჰიპოტენზიამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე გართულებები, მაგ. ცერებროვასკულარული დაავადება, კორონარული არტერიის დაავადება ან მძიმე პერიფერიული ვასკულარული დაავადება ჰიპერტენზიის ჩათვლით.

არ არსებობს მტკიცებულება, რომ მისო-ფემი ახდენს უარყოფით ზემოქმედებას გლუკოზის მეტაბოლიზმზე მოხალისე ადამიანებში ან შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში.

### **ურთიერთქმედებები**

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების და მისოპროსტოლის ერთდროულად გამოყენებამ იშვიათ შემთხვევებში შეიძლება გამოიწვიოს ტრანსამინაზების მომატება და პერიფერიული შეშუპება. მისო-ფემი უპირატესად მეტაბოლიზდება ცხიმოვანი მჟავების მჟანგავი სისტემებით და მან არ გამოავლინა უარყოფითი ზემოქმედება ღვიძლის მიკროსომალური შერეული ფუნქციის ოქსიდაზას (P450) ფერმენტულ სისტემაზე. სპეციფიკური კვლევებისას კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებები არ გამოვლენილა ანტიპირინის ან დიაზეპამის გამოყენებისას. პროპრანოლოლის კონცენტრაციების ზომიერად მომატება (საშუალოდ დაახლოებით 20% AUC, 30% Cmax) არ აღინიშნა მისოპროსტოლის მრავალჯერადი დოზების გამოყენებისას. ფართო კლინიკური კვლევებისას პრეპარატებთან ურთიერთქმედებები მიკუთვნებული არ არის მისო-ფემთან. მისოპროსტოლთან და რამდენიმე არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებთან ურთიერთქმედებების კვლევებისას ნაჩვენებია იქნა, რომ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზემოქმედება არ აღინიშნა იბუპროფენის, დიკლოფენაკის, პიროქსიკამის, ასპირინის, ნაპროქსენის ან ინდომეტაცინის კინეტიკაზე.

მაგნიუმის შემცველი ანტაციდების გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული მისოპროსტოლით მკურნალობის დროს, რადგან ამან შეიძლება გააუარესოს მისოპროსტოლით გამოწვეული დიარეა.

### **ორსულობა და ლაქტაცია**

#### **ორსულობა**

მისოპროსტოლი უკუნაჩვენებია ქალებში, რომლებიც ორსულად არიან, რადგან იწვევს საშვილოსნოს შეკუმშვებს და დაკავშირებულია აბორტთან, ნაადრევ მშობიარობასთან, ნაყოფის სიკვდილთან და დეფექტებთან დაბადებისას. მისოპროსტოლის გამოყენება პირველ ტრიმესტრში დაკავშირებული იყო მოებიუსის სინდრომთან (ე.ი. VI და VII თავის ქალის ნერვების დამბლები) და ტერმინალური ტრანსვერსიული კიდურების დეფექტები. აღინიშნა სხვა დეფექტები, მათ შორის ართროგრიპოზი.

შემდგომ გესტაციურ ასაკში და მანამდე საშვილოსნოს ოპერაციისას, მათ შორის საკეისრო გზით მშობიარობისას იზრდება საშვილოსნოს გახეთქვის რისკი. საშვილოსნოს გახეთქვის რისკ ფაქტორია ასევე მრავალნაყოფიანი ორსულობა.

ეფექტები ავტომობილების და მექანიზმების მართვის უნარზე:

მისო-ფემმა შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუსხვევა. აუცილებელია პაიენტის მიერ სიფრთხილის გამოჩენა ავტომობილებისა და მექანიზმების მართვისას.

### **ძუძუთი კვება**

მისოპროსტოლი სწრაფად მეტაბოლიზდება დედაში მისოპროსტოლის მჟავად, რომელიც ბიოლოგიურად აქტიურია და გადადის დედის რძეში. მისოპროსტოლის გამოყენება არ შეიძლება მეძუძურ ქალებში, რადგან მისოპროსტოლის მჟავას ექსკრეციამ შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი ეფექტები, როგორცაა დიარეა მეძუძურ ბავშვებში.

### **დოზირება და გამოყენების მითითებები**

#### **დოზირება**

მოზრდილები

**თორმეტგოჯა წყლულის, კუჭის წყლულისა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით გამოწვეული პეპტიკური წყლულის მკურნალობა:** 800 მიკროგრამი დღეში გაყოფილი ორ ან ოთხ დოზად მიიღება საუზმის დროს და/ან ყოველი ძირითადი კვებისას და ძილის წინ.

მკურნალობა თავდაპირველად გრძელდება მინიმუმ 4 კვირა იმ შემთხვევაშიც კი, თუ სიმპტომების მოხსნა მიიღწევა უფრო მალე. პაციენტთა უმრავლესობაში, წყლულების განკურნება აღინიშნება 4 კვირაში, მაგრამ საჭიროებისას მკურნალობა შეიძლება გაგრძელდეს 8 კვირამდე. წყლულის რეციდივის შემთხვევაში, შეიძლება ჩატარდეს შემდგომი მკურნალობის კურსები.

**არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით გამოწვეული პეპტიკური წყლულის პროფილაქტიკა:** 200 მიკროგრამი დღეში ორჯერ, დღეში სამჯერ ან დღეში ოთხჯერ. მკურნალობა შეიძლება გაგრძელდეს საჭიროების მიხედვით. დოზა უნდა განისაზღვროს ინდივიდუალურად თითოეული პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის მიხედვით.

**თირკმლის ფუნქციის დარღვევა:** არსებული მტკიცებულება აჩვენებს, რომ დოზის კორექცია აუცილებელი არ არის თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

**ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:** მისო-ფემი მეტაბოლიზდება მთელს ორგანიზმში ორგანოებში არსებული ცხიმოვანი მჟავების მჟანგავი სისტემების მიერ. ამიტომ, მოსალოდნელი არ არის, რომ მის მეტაბოლიზმზე და პლაზმურ დონეებზე აღინიშნოს მნიშვნელოვანი ზემოქმედება ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

ხანდაზმულები

შეიძლება ჩვეულებრივი დოზირების გამოყენება.

პედიატრიული პოპულაცია

მისო-ფემის გამოყენება ბავშვებში პეპტიკური წყლულის ან არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეული პეპტიკური წყლულოვანი დაავადების მკურნალობისას ჯერ შეფასებული არ არის.

**გვერდითი ეფექტები და სპეციალური სიფრთხილის ზომები**

უარყოფითი რეაქციების ტერმინები კატეგორიზებულია შემთხვევების შემდეგი სიხშირის მიხედვით:

ძალიან ხშირი: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
ხშირი: $\geq 1/100$ და $< 1/10$ , ( $\geq 1\%$ და $< 10\%$ )
არახშირი: $\geq 1/1000$ და $< 1/100$ , ( $\geq 0.1\%$ და $< 1\%$ )
იშვიათი: $\geq 1/10.000$ და $< 1/1000$ , ( $\geq 0.01\%$ და $< 0.1\%$ )
ძალიან იშვიათი: $< 1/10.000$ ( $< 0.01\%$ )

დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ ცნობილი არ არის	ანაფილაქსური რეაქცია
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ ხშირი	თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი
კუჭ-ნაწლავური დარღვევები ძალიან ხშირი	დიარეა* მუცლის ტკივილი*, ყაბზობა, დისპეფსია, შებერილობა, გულისრევა, ღებინება
დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ ძალიან ხშირი	გამონაყარი
ორსულობა, პუერპერალური და პერინატალური მდგომარეობები ცნობილი არ არის	ამნიონური სითხის ემბოლიზმი, საშვილოსნოს შეკუმშვის დარღვევები, ნაყოფის სიკვდილი, არასრული აბორტი, ნაადრევი მშობიარობა, შენარჩუნებული პლაცენტა, საშვილოსნოს გახეთქვა, საშვილოსნოს პერფორაცია
დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და მკერდის მხრივ არახშირი იშვიათი ცნობილი არ არის	საშოდან სისხლდენა (პოსტმენოპაუზური სისხლდენის ჩათვლით), ინტერმენსტრუალური სისხლდენა, მენსტრუალური დარღვევა, საშვილოსნოს სპაზმები, მენორაგია, დისმენორეა, საშვილოსნოში სისხლდენა
თანდაყოლილი, ოჯახური და გენეტიკური დარღვევები ცნობილი არ არის	დეფექტები დაბადებისას
ზოგადი დარღვევები და მდგომარეობები გამოყენების ადგილას ცნობილი არ არის არახშირი	გაციება პირექსი

\*დიარეა და მუცლის ტკივილი დამოკიდებული იყო დოზაზე და, როგორც წესი, ვითარდება თერაპიის კურსის ადრეულ ეტაპზე და იყო თვითშემზღვევადი. აღინიშნა ძლიერი დიარეის იშვიათი შემთხვევები, რაც იწვევდა დეჰიდრატაციას.

დიარეა შეიძლება შემცირდეს ერთჯერადი დოზების გამოყენებით, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 200 მიკროგრამს საკვებთან ერთად და თავიდან უნდა იქნას აცილებული

უპირატესად მაგნიუმის შემცველი ანტაციდების გამოყენება, როდესაც მოითხოვება ანტაციდი.

მისო-ფემთან დაკავშირებული უარყოფითი მოვლენების მოდელი ანალოგიურია, როდესაც იმავდროულად მიიღება არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატი.

**კლინიკური ცდები:**

კლინიკურ ცდებში 15,000-მდე პაციენტმა და პირმა მიიღო მისოპროსტოლის მინიმუმ ერთი დოზა. უარყოფითი რეაქციები ძირითადად იყო კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ.

დიარეა და მუცლის ტკივილი დამოკიდებული იყო დოზაზე, როგორც წესი, ვითარდებოდა თერაპიის კურსის ადრეულ ეტაპზე და იყო თვით-შემზღუდავი. ძლიერი დიარეის იშვიათი შემთხვევები იწვევდა მძიმე დეჰიდრატაციას.

უარყოფითი რეაქციების პროფილი >1% სიხშირით ერთიდაიგივე იყო ქვემწვავე (ოთხიდან თორმეტამდე კვირის ხანგრძლივობის) და გრძელვადიანი (ერთ წლამდე) კლინიკური ცდებისას.

მისოპროსტოლის გრძელვადიანი (12 კვირაზე მეტი) გამოყენების უსაფრთხოება ნაჩვენებია იქნა რამდენიმე კვლევისას, რომლის დროსაც პაციენტები უწყვეტად მკურნალობდნენ ერთ წლამდე ვადით. ეს არ მოიცავს კუჭის ლორწოვანი გარსის მორფოლოგიის უარყოფით ან უჩვეულო ცვლილებას, როგორც ეს დადგენილია კუჭის ბიოფსიით.

**სპეციალური პოპულაციები:**

არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი სხვაობები მისოპროსტოლის უსაფრთხოების პროფილის მხრივ იმ პაციენტებში, რომლებიც იყვნენ 65 წლის ან ზემოთ ასაკის, უფრო ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით.

ბავშვებში მისოპროსტოლის გამოყენება შეფასებული არ არის.

**იდენტიფიკაცია**

თეთრი-მოთეთრო ფერის, მრგვალი, ბრტყელი ტაბლეტები, თლილი კიდეებით, ტაბლეტის გასაყოფი ხაზის ზემოთ ამოტვიფრულია „J“ და ქვემოთ „08“ ერთ მხარეს, მეორე მხარე არის ცარიელი.

**გაცემის რეჟიმი:**

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი -II ჯგუფი, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

**შენახვის ინსტრუქციები**

შეინახეთ 25°C-ზე ქვემოთ.

შეინახეთ ბავშვებისაგან მიუწვდომელ ადგილას.

შენახვის ვადა: 24 თვე.

შესწორების თარიღი: 2021 წლის ივნისი.

**მწარმოებელი:** Naari Pharma Private Limited

ნაკვეთი N 14-16, 55-57, სექტორი - 5, IIE, პანტნაგარი, რუდრაპური-263153, ოლქი - უდჰამ სინგჰ ნაგარი, უტტარაკჰანდი - ინდოეთი

**წარმოებულია კომპანიისთვის**

NAARI PTE, სინგაპური

NAARI Celebrating women

WomanCare Global

**ბაზარზე განთავსებულია შემდეგი კომპანიის სახელით:**

WomanCare Global Trading CIC

ვან ბართოლომიუ ქლოუზი

ლონდონი, EC1A 7BL, გაერთიანებული სამეფო