

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы «01» Маусым
№ N015383 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

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

Саудалық атауы
Йонделис®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Трабектедин

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат: 1 мг трабектедин,

қосымша заттар: сахароза, калий дигидрофосфаты (бір орын басқан калий фосфаты), 0.1 Н фосфор қышқылының ерітіндісі және 0.1 М калий гидроксидінің ерітіндісі (рН 3.6-4.2 дейін), инъекцияға арналған су 4.0 мл дейін.

¹өндіріс үдерісінде жоқ болып кетеді

Сипаттамасы

Ақтан ақ дерлік түске дейінгі «бәліш», уатылған «бәліш» немесе көзге көрінетін бөлшектерден іс жүзінде бос ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы:

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар. Ісікке қарсы препараттар. Өсімдік текті алкалоидтар. Басқа да өсімдік алкалоидтары және табиғи өнімдер. Трабектедин.

АТХ коды L01CX01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

3 аптада 1 рет енгізген кезде препараттың қан плазмасында жиналғаны байқалған жоқ.

Трабектединнің таралу көлемі >5000 л, бұл оның шеткері тіндерге таралуының ауқымдылығын көрсетеді. Трабектедин қан плазмасы ақуыздарымен елеулі дәрежеде байланысады; қан плазмасында жалпы 10 және 100 нг/мл концентрацияларда бос фракция, сәйкесінше, 2.23% және 2.72% құрайды. Трабектедин тотығу арқылы, негізінен, P450 цитохромы жүйесінің 3A4 изоферментімен белсенді түрде метаболизденеді. Алайда трабектедин метаболизмінде осы жүйенің басқа да ферменттерінің үлесін жоққа шығаруға болмайды. Енгізілген препарат дозасының $<1\%$ -ы өзгермеген күйінде несеппен және нәжіспен бірге шығарылады. Соңғы жартылай шығарылу кезеңі 175 сағатты құрайды. Трабектединнің ажыратылмаған қандағы клиренсі шамамен сағатына 35 л-ге тең. Трабектединнің бауырда қармалуы орташа деп есептеледі. Трабектединнің қан плазмасындағы клиренсі мәнінің таралуы 28-49%-ға жетеді. Трабектединнің қан плазмасындағы клиренсі науқастың дене салмағына (36 – 148 кг), дене бетінің ауданына ($0.9 - 2.8$ м²), жасына (19-83 жас) және жынысына тәуелді емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы (креатинин клиренсі минутына ≥ 30.3 мл болғанда) трабектединнің фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбейді. Креатинин клиренсінің минутына 30.3 мл-ден төмен болған кезі жөнінде деректер жоқ. Бүйрек функциясының бұзылуы трабектединнің және оның метаболиттерінің шығарылуына әлсіз ықпал етеді.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылуының трабектедин фармакокинетикасына ықпалына 3 сағаттық инфузия түрінде енгізілген 0.58-ден 1.3 мг/м² дейінгі дозаларды пайдаланып баға берілді. Орташа бауыр жеткіліксіздігі бар (қан сарысуындағы билирубин деңгейі қалыптың жоғары шегінен (ЖҚШ) 1.5-тен 3-ке дейін жоғарылаған және аминотрансферазалар деңгейі (АСТ немесе АЛТ) $<8 \times$ ҚЖШ) жоғарылаған 6 пациентте трабектединнің 0.58 мг/м² ($n = 3$) немесе 0.9 мг/м² ($n = 3$) бір реттік дозасын енгізгеннен кейін трабектединнің доза бойынша қалыптастырылған орташа геометриялық концентрациясы (AUC) трабектединнің 1.3 мг/м² бір реттік дозасын енгізгеннен кейінгі бауыр функциясы қалыпты 9 пациентпен салыстырғанда 97% (CA 90%: 20%, 222%) ұлғайды.

Фармакодинамикасы

Трабектедин шығу тегі табиғи (теңіз) тристетрагидроизохинолин алкалоиды болып табылады. Препарат гендердің транскрипциясын төмендетеді және транскрипциямен байланысты нуклеотидтердің жүйелік репарациясы жүйесімен өзара әрекеттеседі. Бұл жасушалық циклдің бұзылуына әкеп соғады. Трабектедин адамның ісік жасушаларының бірқатар өскіндерінде және тәжірибелік ісіктерде, саркоманы, сүт безінің обырын, өкпенің ұсақжасушалы емес обырын, аналық бездің обырын және меланоманы қоса есептегенде, пролиферацияға қарсы әсер етеді. Ксенотрансплантанттық

үлгілерде доксорубицинмен біріктіріп қолданған кезде трабектедин аддитивтік немесе синергиялық әсер көрсетті.

Электрокардиограмма

Трабектедин емдік дозаларда QTc аралығын ұзартпайды.

Қолданылуы

- аналық бездердің платинаға сезімтал қайталанған обырында пегилирленген липосомальді доксорубицин гидрохлоридімен біріктіріп
- антрациклиндерге және ифосфамидке сезімтал емес, немесе оларды қолдануға болмайтын науқастарда жұмсақ тіннің үдемелі саркомасында Тиімділігі, негізінен, липосаркомасы және лейомиосаркомасы бар науқастардан алынған деректерге негізделген.

Қолдану тәсілі және дозалары

Йонделис® химиялық емді жүргізу жөнінде тәжірибесі бар дәрігердің басшылығымен қолданылуы тиіс. Оны қолдануды цитоытты препараттармен жұмыс істеуді үйренген қызметкер жүзеге асыруы тиіс.

Препаратты қатаң түрде орталық вена катетері арқылы енгізу ұсынылады.

Жұмсақ тіндердің саркомасын емдеу үшін ұсынылатын бастапқы дозасы 3 апта аралықпен 24 сағаттық вена ішіне инфузия түрінде дене беті ауданының әр м² шаққанда 1.5 мг құрайды.

Аналық бездердің обырын емдеу үшін Йонделис® әрбір 3 аптада пегилирленген липосомальді доксорубицинмен біріктіріліп тағайындалады. Пегилирленген липосомальді доксорубициннің 30 мг/м² дозасын 60 минуттық вена ішілік инфузия түрінде енгізгеннен кейін Йонделис® препаратының 1.1 мг/м² дозасы 3 сағаттық вена ішілік инфузия түрінде енгізіледі. Пегилирленген липосомальді доксорубицинге инфузиялық реакциялар қаупін барынша төмендету үшін бастапқы доза минутына 1 мг-ден аспайтын жылдамдықпен енгізіледі. Егер инфузиялық реакциялар байқалмаса, 1 сағаттан соң пегилирленген липосомальді доксорубицин әрі қарай құйылуы мүмкін (сондай-ақ препаратты қабылдау ерекшеліктерімен танысу үшін пегилирленген липосомальді доксорубицинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Барлық науқастарға құсудың, сондай-ақ ықтимал гепатопротекторлық әсердің профилактикасы мақсатында, пегилирленген липосомальді доксорубицинді енгізуден 30 минут бұрын (біріктірілген емде) немесе Йонделис® препаратының инфузиясы алдында (монотерапияда) глюкокортикостероидтармен, мысалы, вена ішіне 20 мг дексаметазонмен премедикация жүргізген жөн. Қажет болған кезде құсуға қарсы қосымша дәрілер қолданылуы мүмкін.

Йонделисті® келесі зертханалық көрсеткіштер кезінде ғана енгізуге болады:

- нейтрофилдердің абсолюттік мөлшері (НАМ) ≥ 1500 /мкл
- тромбоциттер мөлшері $\geq 100\ 000$ /мкл

- гемоглобин деңгейі ≥ 9 г/дл
- билирубин деңгейі жоғары қалып шегінен аспайтын болғанда
- сілтілік фосфатаза деңгейі (сүйек кемігінің зақымдануымен байланысты емес) норманың жоғары шегінен 2.5 еседен арыға аспайтын болғанда (бәлкім, сүйек жүйесінің зақымдануына байланысты болуы мүмкін, сілтілік фосфатаза деңгейі жоғарылағанда, 5-нуклеотидаза немесе гамма-глутамилтранспептидазаның (ГГТ) бауыр изоферменттерінің деңгейін анықтау қажет)
- аланин-аминотрансфераза (АЛТ) және аспартат-аминотрансфераза (АСТ) деңгейлері қалыптың жоғары шегінен 2.5 еседен аспайтын болғанда
- альбумин мөлшері ≥ 25 г/л
- креатинин клиренсі минутына ≥ 30 мл (монотерапияда)
- аналық без обырының біріктірілген емінде: сарысулық креатинин деңгейі ≤ 1.5 мг/дл. (≤ 132.6 мкмоль/л) немесе креатинин клиренсі минутына ≥ 60 мл болғанда;
- креатин-фосфокиназа (КФК) деңгейі қалыптың жоғары шегінен 2.5 еседен артыққа аспайтын болғанда.

Йонделис® препаратымен инфузияны қайталауды жоғарыда аталған критерийлерді сақтай отырып қана жүргізуге болады. Керісінше жағдайда инфузияны қанның зертханалық көрсеткіштері жоғарыдағы критерийлерге сәйкес келгенше 3 аптаға дейінгі мерзімге қалдырады, мұндайда препаратты 3-4 дәрежедегі гематологиялық емес басқа жағымсыз құбылыстар жоқ болған жағдайда дәл сондай дозада енгізеді.

Билирубиннің, сілтілік фосфатазаның, аминотрансферазаның және креатинфосфокиназаның гематологиялық көрсеткіштерін қосымша бақылау емнің алғашқы екі циклі кезінде әрбір апта сайын, және кейінгі циклдерде инфузиялар арасында кемінде бір рет жүргізілуі тиіс. Егер уыттылық 3 аптадан астам сақталса, онда емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн.

Емдеу барысында дозаны түзету

Жоғарыда аталған бастапқы критерийлерге пациенттің сай болуы препаратты қайта енгізгенге дейін сақталуы тиіс.

Инфузия арасындағы кез келген уақытта келесі құбылыстардың ең болмағанда біреуі пайда болғанда препарат дозасын кейінгі инфузияларда төмендегі 1-кестеге сәйкес бір деңгейге төмендетеді:

- нейтропения < 500 /мкл, 5 күн бойы сақталатын немесе қызбамен және инфекциямен қатар жүретін
- тромбоцитопения $< 25\ 000$ /мкл
- билирубин деңгейінің қалыптың жоғары шегінен асуы
- сілтілік фосфатаза деңгейінің қалыптың жоғарғы шегінен 2.5 еседен астам жоғарылауы
- аминотрансфераза (АСТ немесе АЛТ) деңгейінің монотерапияда қалыптың жоғарғы шегінен 2.5 еседен астамға немесе 21 циклде қалыпқа келмеген

кездегі біріктірілген емде қалыптың жоғарғы шегінен 5 еседен астамға жоғарылауы

- ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі кез келген жағымсыз құбылыс (мысалы, жүректің айнуы, құсу, әлсіздік).

Уыттылыққа байланысты дозаны төмендеткеннен кейін оны кейінгі циклдерде қайта арттыру ұсынылмайды. Егер қандайда бір уытты реакциялар кейінгі циклдерде қайтадан пайда болса, ал пациентте жағымды клиникалық әсер байқалса, онда дозаны төмендегі кестеге сәйкес қосымша төмендетуге болады. Қолданыстағы тәжірибеге сәйкес гематологиялық уыттылықты түзету үшін шоғырды стимуляциялаушы факторлар енгізілуі мүмкін.

1-кесте. Йонделис® препаратының (жұмсақ тіндердің саркомасында (ЖТС) монотерапия ретінде немесе аналық бездердің обырын емдеу үшін біріктірілген ем ретінде) және пегилірленген липосомальді доксорубиннің (ПЛД) дозаларын түзету.

	Жұмсақ тіндердің саркомасы	Аналық без обыры	
	Йонделис®	Йонделис®	ПЛД
Бастапқы доза	1.5мг/м ²	1.1мг/м ²	30мг/м ²
Дозаны алғашқы төмендету	1.2мг/м ²	0.9мг/м ²	25мг/м ²
Дозаны екінші төмендету	1мг/м ²	0.75мг/м ²	20мг/м ²

ПЛД дозасын түзету жөнінде толығырақ ақпарат алу үшін осы препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Егер дозаны қосымша түзету қажет болса, емдеуді тоқтату қажеттігін қарастыру керек.

Емдеу ұзақтығы

Клиникалық зерттеулер жүргізген кезде қабылданған циклдер саны жөнінде алдын ала белгіленген шектеулер болған жоқ. Клиникалық әсер байқалғанға дейін ем жүргізілді. Йонделис® монотерапия және біріктірілген ем түрінде сәйкесінше пациенттердің 29.5%-да және 52%-да 6 немесе одан көбірек цикл бойы жүргізілді. Монотерапия және біріктірілген ем сәйкесінше 38 және 21 циклге дейін қолданылды. Көп реттік емдеу циклін қабылдаған пациенттерде уыттылықтың жинақталуы байқалған жоқ.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Тиімділігіне қатысты қауіптену бар болғандықтан, Йонделис® препаратын 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерге қолданбау керек.

Егде пациенттер

Тек қана жас көрсеткіштеріне бола дозаны түзету қажеттілігі жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде айрықша сақтық шараларын сақтаған жөн; трабектединнің жүйелі әсерінің жоғарылауы және гепатоуыттылық қаупінің артуы ықтималдығы себепті дозаны түзету қажет болуы мүмкін. Ем басталған сәтте билирубин деңгейі жоғарылаған пациенттер Йонделис® препаратымен ем қабылдамауы тиіс. Йонделис® препаратымен емдеу кезінде бауыр функциясының көрсеткіштерін бақылау, және қажет болса, дозаны түзету керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Йонделис® препараты монотерапияда креатинин клиренсі <30 мл/мин; біріктірілген емде <60 мл/мин пациенттерде қолданылмауы тиіс. Трабектединнің фармакокинетикалық сипаттамасына көңіл бөлетін болсақ, жеңіл немесе орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

Ерітіндіні дайындау жөніндегі ұсыныстар

Вена ішіне инфузия жүргізер алдында Йонделисті® асептиканың тиісті әдістерін қолдана отырып және цитоуытты препараттармен жұмыс істеу ережесін сақтай отырып, ерітеді және сұйылтады. ПЛД-мен біріктірілген емдеуде ПЛД енгізгеннен кейінгі вена ішілік катетер Йонделис® препаратын енгізер алдында инъекция үшін 5% (50мг/мл) глюкоза ерітіндісімен мұқият шайылуы тиіс. ПЛД ықтимал преципитациясын болдырмау үшін, инъекцияға арналған 5% (50мг/мл) глюкоза ерітіндісінен басқа ешқандай басқа еріткішті қолдануға жол берілмейді. ПЛД қолдану кезіндегі сақтық шаралары туралы ақпарат алу үшін осы препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығын қараңыз.

1 мг трабектедин бар құтыға инъекцияға арналған 20 мл стерильді су қосады және толық ерігенше сілکیدі. Алынған ерітіндінің концентрациясы 0.05 мг/мл болады және бір рет қана қолдануға арналған. Инъекцияға арналған 20 мл стерильді суды құтыға енгізу үшін шприц пайдаланылады. Ерітінді мөлдір, түссіз немесе сәл сарғыш түсті, көзге көрінетін бөлшектерсіз болуы тиіс.

Қалпына келтіріп алынған ерітінді құрамында 0.05 мг/мл трабектедин болады. Оны қосымша сұйылту керек, ерітінді бір рет қана қолдануға арналған.

Қалпына келтіріп алынған ерітінді инфузияға арналған 0.9% (9 мг/мл) натрий хлориді ерітіндісімен немесе инфузияға арналған 5% (50 мг/мл) глюкоза ерітіндісімен сұйылтылуы тиіс. Ерітіндінің керекті мөлшерін былайша есептейді:

$$\text{Көлемі (мл)} = \frac{\text{ДБА(м}^2\text{)} \times \text{жекелей доза(мг/м}^2\text{)}}{0.05 \text{ мг/мл}}$$

мұнда ДБА – дене беткейінің ауданы

Орталық веналық катетер арқылы инфузия жасау үшін препараттың қажетті дозасы бар ерітіндінің керекті мөлшерін құтыдан шприцпен құйып алады және ішінде инфузияға арналған 500 мл 0.9% натрий хлориді ерітіндісі немесе инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі бар инфузиялық қалта/құтыға енгізіп, инфузиялық ерітіндіде 0.030 мг/мл-ден аспайтын трабектедин концентрациясын алады.

Орталық венаға инфузия жасау мүмкін болмағанда және шеткері венаға енгізу қажет болғанда ерітіндінің керекті мөлшерін ішінде инфузияға арналған 1000 мл-ден кем емес 0.9% натрий хлориді ерітіндісі немесе инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі бар инфузиялық қалта/құтыға енгізеді.

Парентеральді ерітінділерді енгізер алдында онда бөлшектердің жоқтығын көзбен қарап шығады. Инфузия дайындалып болысымен, оны дереу пайдаланған жөн.

Еріткеннен кейін және сұйылтқаннан кейін ерітінді 25°C-де 30 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты болады. Еріткеннен кейін ерітінді дереу сұйылтылуы тиіс. Еріткеннен бастап пациентке енгізу аяқталғанға дейінгі жалпы уақыт 30 сағаттан аспауы тиіс.

Йонделис® инфузиялық қалталардың және түтіктердің поливинилхлоридімен және полиэтиленімен, сондай-ақ тамырішілік катетерлердің титанымен үйлеспеушілік көрсетпейді.

Жағымсыз әсерлері

Йонделис® препараты қауіпсіздігінің төменде берілген бейіні, егер басқаша көрсетілмесе, екі көрсетілімде де ұсынылған емдеу сызбасына сәйкес ем қабылдаған пациенттерді клиникалық зерттеу нәтижелеріне негізделеді.

Йонделис® препаратын қабылдаған пациенттердің көбінде ауырлығы кез келген дәрежедегі жағымсыз реакциялардың пайда болуын (монотерапияда 91% және біріктірілген емде 99%) және ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі ауыр жағымсыз реакциялардың үштен бірінен азын (монотерапияда 10% және біріктірілген емде 25%) күтуге болады. Өте жиі пайда болатын ауырлығы кез келген дәрежедегі жағымсыз әсерлер – нейтропения, жүректің айнуы, құсу, АЛТ/АСТ деңгейінің жоғарылауы, анемия, қажу, тромбоцитопения, анорексия және диарея.

Монотерапияда және біріктірілген емде өліммен аяқталатын жағымсыз реакциялар сәйкесінше пациенттердің 1.9%-да және 0.9%-да пайда болды. Көбіне олар панцитопенияны, фебрильді нейтропенияны қоса, кейбіреулері сепсиспен, бауырдың зақымдануымен, бүйректік немесе мультиағзалық жеткіліксіздікпен және рабдомиолизбен бірге болатын факторлар біріктірілімінің нәтижесі болып табылады.

Төменде жұмсақ тіндердің саркомасына ұсынылған сызба бойынша (әрбір 3 апта сайын 1.5мг/м² есебінен 24 сағаттық инфузия) ем қабылдаған

пациенттердің $\geq 1\%$ -да байқалған жағымсыз әсерлері берілген. Жағымсыз әсерлер туралы деректер де, зертханалық талдау деректері де пайдаланылды. Әрбір жиілік категориясы шегіндегі жағымсыз әсерлер ауырлық дәрежесінің төмендеу ретімен берілген.

Жағымсыз реакциялар жиілігі былайша жіктеледі: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$ дейін):

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- бас ауыру
- нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
- гипербилирубинемия, аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, сілтілік фосфатаза, гаммаглутамил-трансфераза деңгейлерінің жоғарылауы
- креатинфосфокиназа, креатинин деңгейлерінің жоғарылауы, альбумин деңгейінің төмендеуі
- анорексия
- жүректің айнуы, құсу, іш қату
- шаршау, астения

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$)

- шеткері сенсорлы нейропатия, дәм сезінудің бұрмалануы, бас айналу, парестезиялар
- ұйқысыздық
- инфекциялар
- фебрильді нейтропения
- сусыздану, тәбеттің төмендеуі, гипокалиемия
- артериялық қысымның төмендеуі, гиперемия
- ентігу, жөтел
- диарея, стоматит, іштің ауыруы, диспепсия, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы
- алопеция
- миалгия, артралгия, арқаның ауыруы
- дене температурасының жоғарылауы, ісінулер, шеткері ісінулер, препаратты енгізген жерде реакциялар
- дене салмағының төмендеуі

Жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

- капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы

Төменде зерттеуге алынған препаратты қолдануға шамамен қатысы бар және базалық клиникалық ET743-OVA-301 зерттеулер шегінде $1.1\text{мг}/\text{м}^2/\text{ПЛД}$ $30\text{мг}/\text{м}^3$ Йонделис® препаратын қабылдау бойынша рандомизацияланған, аналық без обыры бар пациенттердің $>5\%$ -да байқалған жағымсыз әсерлердің жиілігі және ауырлығы жөніндегі ақпарат берілген. Жағымсыз әсерлер жөніндегі деректер, сондай-ақ зертханалық талдаулар деректері де пайдаланылды. Әрбір жиілік категориясы шегінде жағымсыз әсерлер жиілігі олардың ауырлығының төмендеу ретімен берілген.

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- жүректің айнуы, құсу, іш қату, стоматит, диарея
- гипербилирубинемия, аланинаминотрансфераза, аспартаминотрансфераза, сілтілік фосфатаза деңгейлерінің жоғарылауы
- алақан-табан синдромы, алопеция
- шаршау, астения, шырыштың қабынуы, гипертермия

Жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- фебрильді нейтропения
- гипокалиемия
- бас ауыру, дәм сезінудің бұрмалануы
- енгігу
- іштің ауыруы, диспепсия
- бөртпе, тері гиперпигментациясы
- креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы

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

- капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы

Келесі реакциялар біріктірілген ем тобында 5%-дан төмен жиілікте байқалды, дегенмен, олар клиникалық маңыздылығы бойынша берілген: нейтропения кезіндегі инфекциялар ($< 1\%$), нейтропениялық сепсис ($< 1\%$), панцитопения (1.8%), сүйек кемігі жеткіліксіздігі (1.5%), гранулоцитопения (1.5%), сусыздану, ұйқысыздық, шеткері сенсорлы нейропатия, естен тану, сол жақ қарыншаның дисфункциясы ($< 1\%$), өкпе эмболиясы (1.2%), өкпенің ісінуі ($< 1\%$), жөтел, гепатоуыттылық ($< 1\%$), гамма-глутамилтранспептидазаның артуы, байланысқан билирубиннің жоғарылауы, қаңқа-бұлшықет ауыруы, миалгия, қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы, ісіну, шеткері ісіну, катетер енгізілген жердегі реакция.

Йонделис® + ПЛД біріктірілген емінде еуропалық емес нәсілді (негізінен азиаттарда) пациенттерде 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз әсерлер (87%-ға қарсы 96%) және ауыр жағымсыз реакциялар (барлық дәрежедегінің 23%-на қарсы 44%) жиі байқалды. Айырмашылық нейтропения (66%-ға қарсы 93%), анемия (14%-ға қарсы 37%) және тромбоцитопения (19%-ға қарсы 41%) көріністерінде байқалды. Дегенмен, ауыр инфекциялар, қан кетулер, не өліммен аяқталуға, не емдеуді тоқтауға әкеп соғатын жағдайлар сияқты гематологиялық уыттылыққа қатысты клиникалық асқыну жағдайлары екі субпопуляцияда да ұқсас болды.

Жекелеген жағымсыз реакцияларды сипаттау

Неғұрлым жиі кездесетін жағымсыз реакциялар

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Нейтропения

Нейтропения – гематологиялық уыттылықтың өте жиі кездесетін көрінісі. Нейтропения күтілетін түрдегідей тез дамуы және қайтымды болуы тиіс, қызбамен немесе инфекциялармен байланыстылығы сирек. Нейтрофилдер деңгейінің барынша көп төмендеуі орта есеппен 15 күннен кейін пайда болады және апта ішінде қалпына келеді. Монотерапия режимімен емделіп жүрген пациенттерде циклде бір рет жүргізілетін талдау 3 және 4 сатыдағы нейтропенияны, сәйкесінше, шамамен 19% және 8% циклдерде анықтады. Пациенттердің осы тобында фебрильді нейтропения <1% циклде пациенттердің 2%-да пайда болды.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопениямен байланысты қан кету жағдайлары монотерапия режимінде ем қабылдаған пациенттердің <1%-да байқалды. Пациенттерге циклде бір рет жүргізілетін талдауда 3 және 4 дәрежедегі тромбоцитопенияның, сәйкесінше, шамамен 3% және <1% жағдайлары байқалды.

Анемия

Анемия емді монотерапия және біріктірілген ем түрінде қабылдаған пациенттердің сәйкесінше 93%-да және 94%-да байқалды. Анемиясы бар пациенттер зерттеудің бас кезінде сәйкесінше 46% және 35% құрады. Пациенттерге циклде бір рет жүргізілген талдауда 3 және 4 дәрежедегі анемия циклде, сәйкесінше, шамамен 3% және <1% жағдайларда байқалды.

Гепатобилиарлық жүйенің бұзылулары

АСТ/АЛТ деңгейлерінің жоғарылауы

АСТ үшін де, сондай-ақ АЛТ үшін де ең жоғары мәнге жетудің орташа мәні 5 күнді құрады. Көптеген мәндер 1 дәрежеге дейін төмендеді немесе 14-15-ші күні қалпына оралды. Циклде бір рет жүргізілетін талдауда монотерапия режиміндегі пациенттерде 3 дәрежедегі АСТ және АЛТ деңгейлерінің жоғарылауы циклдің, сәйкесінше, шамамен 12% және <20% жағдайларында білінді. 4 дәрежедегі АСТ және АЛТ деңгейдің жоғарылауы циклдің, сәйкесінше, 1% және 2% жағдайларында байқалды.

Көптеген жағдайларда трансаминазаның жоғарылауы 1 деңгейге дейін немесе қайталап емдеудің бас кезінде байқалған деңгейге дейін 15 күн ішінде төмендеді, және циклдердің 2%-дан азында қалпына келу кезеңі 25 күннен астамды құрады. АЛТ және АСТ деңгейлерінің жоғарылауы жинақталу сипатында болған жоқ, және уақыт өте келе көріністердің ауырлық дәрежесінің төмендеуі беталысы байқалды.

Гипербилирубинемия

Билирубин ең жоғары мәніне көріністер басталғаннан кейін шамамен бір аптадан соң жетті және шамамен екі аптадан соң қалыпты мәніне оралды.

Ауыр уыттылықты анықтайтын (бауырдың ауыр дәрілік зақымдануының болжамдық Ну's law индикаторына сәйкес) бауырға жасалатын функционалды сынақтар және бауырдың ауыр зақымдануының клиникалық көріністері, сарғаюды, бауырдың ұлғаюын немесе бауыр аумағының

ауыруын қоса, жекелей көріністер мен симптомдардың 1%-дан аз жағдайларымен, жиі болған жоқ. Бауырдың зақымдалуы болған кездегі өлім жағдайы емнің екі режимінде де пациенттердің 1%-дан азында болды.

Басқа да жағымсыз реакциялар

Креатинфосфокиназаның жоғарылауы және рабдомиолиз

Емнің екі режимінде де кез келген дәрежедегі креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы пациенттердің 23-26%-да байқалды. Рабдомиолизбен байланысты креатинфосфокиназаның жоғарылауы пациенттердің 1%-нан азында байқалды.

Алопеция

Алопеция емді монотерапия түрінде қабылдаған пациенттердің шамамен 3%-да білінді, олардың көпшілігінің ауырлығы 1-ші дәрежеде болды.

Бауыр жеткіліксіздігі

Клиникалық сынақтарда да, сондай-ақ постмаркетингтік қолдануда да трабектединмен ем қабылдаған, қатар жүретін ауыр сырқаттары бар пациенттерде бауыр жеткіліксіздігінің сирек жағдайлары (соның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлар) байқалды. Осындай жағдайларда байқалған трабектединнің уыттылығының жоғарылауына әкелуі мүмкін кейбір әлеуетті қауіпті факторлар мыналар болды: ұсынылғанға сәйкес келмейтін дозалау режимі, бәсекелесетін СҮРЗА4 субстраттарының немесе СҮРЗА4 тежегіштерінің көп болуына байланысты СҮРЗА4-пен әлеуетті өзара әрекеттесуі, дексаметазонмен профилактиканың жеткіліксіз болуы.

Аллергиялық реакциялар

Клиникалық сынақтар кезінде, аса жоғары сезімталдық трабектединді не монотерапия түрінде немесе ПЛД-мен біріктіріп қабылдаған пациенттердің 2%-да байқалды, олардың көбінің ауырлығы 1 немесе 2 дәрежеде болды.

Постмаркетингтік қолдану кезінде трабектединді монотерапия түрінде немесе ПЛД-мен біріктіріп қолдануға байланысты өліммен аяқталу жағдайлары өте сирек болатын аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды.

Экстравазация және тіндердің некрозы

Тіркеуден кейінгі бақылауларда трабектедин экстравазациясының, кейін жара қуысының санациясы қажет болатын тін некрозымен болатын, бірнеше жағдайлары байқалды.

Сепсистік шок

Клиникалық зерттеулерде және постмаркетингтік қолдануда сепсистік шоктың жиі емес жағдайлары байқалды, олардың кейбіреулері емді монотерапия түрінде де, сондай-ақ біріктірілген ем түрінде де қабылдаған пациенттерде өліммен аяқталды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез келген компоненттеріне жоғары сезімталдық
- белсенді ауыр немесе бақыланбайтын инфекция

- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- сары қызбаға қарсы вакцинамен бірге қолдану

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Дәрілік өзара әрекеттесулерге зерттеулер тек ересектерде ғана жүргізілді.

Трабектедин негізінен СҮРЗА4 изоферментімен метаболизденетін болғандықтан, плазмада трабектединнің концентрациясы осы изоферменттің күшті тежегіштері болып табылатын препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде жоғарылауы мүмкін деп болжам жасалады. Осы сияқты, трабектединді СҮРЗА4 күшті индукторларымен бірге қолдану трабектединнің метаболизмдік клиренсін арттыруы мүмкін. I фазадағы дәрілік өзара әрекеттесуге жүргізілген екі *in-vivo* зерттеу кетоконазолмен және рифампицинмен бірге қолданғанда сәйкесінше трабектедин концентрациясының жоғарылау және төмендеу жағына қарай беталысын растады.

Трабектединді кетоконазолмен бірге қолданғанда, плазмада трабектединнің экспозициясы C_{max} 21%-ға және AUC 66%-ға жуық мәндерімен артты, бұл кезде қауіпсіздігіне қатысты жаңа қауіптенулер байқалған жоқ. Трабектединді СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен (мысалы, ішілетін кетоконазол, флуконазол, ритонавир, кларитромицин немесе апрепитант) біріктіріп қабылдап жүрген науқастарда уыттылық белгілерінің пайда болуын мұқият бақылау қажет, және мүмкіндігінше, біріктіріп қолдануға жол бермеу керек. Трабектединді СҮРЗА4 тежегіштерімен біріктіріп қолдану қажет болған жағдайда, уыттылық көріністерінде дозаға сәйкесінше түзету енгізу қажет.

Трабектединді рифампицинмен біріктіріп қолдану трабектединнің плазмалық концентрацияларының C_{max} 22%-ға жуық және AUC 31%-ға жуық мәндерімен төмендеуіне әкелді. Сондықтан, мүмкіндігінше, трабектединді СҮРЗА4 күшті индукторларымен (мысалы, рифампицин, фенобарбитал, Шілтерлі шайқурай) бірге қолдануға жол бермеген жөн.

Трабектединмен емделу кезінде, осы дәрілік заттың гепатоуыттылығы салдарынан, алкоголь қабылдамау қажет.

Трабектедин Р-гликопротеиннің субстраты болып табылады. Р-гликопротеині тежегіштерін, мысалы, циклоспоринді және верапамилді бір мезгілде қолдану трабектединнің таралуын және/немесе шығарылуын өзгертуі мүмкін. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық маңызы анықталған жоқ және Йонделис® препараты мен Р-гликопротеин тежегіштерін бір мезгілде қолданған кезде сақтық танытқан жөн.

Айрықша нұсқаулар

Бауыр жеткіліксіздігі

Йонделис® препаратымен емдеуді бастар алдында пациенттердің бауыр функциясы көрсеткіштері белгіленген критерийлерге жауап беруі тиіс. Бауыр жеткіліксіздігі кезінде трабектединнің жүйелі әсері орта есеппен екі есе жоғарылайтындықтан, ол уыттылық қаупінің артуына әкелуі мүмкін, сондықтан мұқият бақылауды жүзеге асыру қажет, және қажет болса, белсенді созылмалы гепатит сияқты бауырдың клиникалық маңызды аурулары бар пациенттерде дозаға түзету жасау керек.

Қан сарысуындағы билирубин деңгейлері жоғарылаған пациенттерге трабектединді қолдануға болмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Емдеуді бастар алдында және оны жүргізу барысында креатинин клиренсін бақылау қажет. Креатинин клиренсі <30мл/мин пациенттерде монотерапияда және <60мл/мин біріктірілген ем кезінде Йонделис® препараты қолданылмауы тиіс.

Нейтропения және тромбоцитопения

Йонделис® препаратын қолдануға байланысты нейтропения мен 3 және 4 дәрежедегі тромбоцитопенияның пайда болу жағдайлары туралы өте жиі мәлімделді. Емдеудің басында және алғашқы екі цикл кезінде апта сайын, содан соң циклдер арасында 1 рет лейкоцитарлы формуланы анықтап және тромбоциттер санын есептеп, қанға толық талдау жүргізу қажет. Қызба байқалған кезде, пациентке дереу медициналық көмекке жүгіну және белсенді демеуші емді бастау ұсынылады.

Йонделис® нейтрофилдердің бастапқы мөлшері 1500 жасуша/мм³ азырақ және тромбоциттер мөлшері 100000 жасуша/мм³-ден азырақ пациенттерге қолданылмауы тиіс. 5 күннен артыққа созылған немесе қызбамен немесе инфекциямен қатар жүрген ауыр нейтропенияда (<500 жасуша/мм³), дозаны төмендету ұсынылады.

Жүрек айну және құсу

Барлық пациенттерге кортикостероидтармен, мысалы, дексаметазонмен құсуға қарсы профилактикалық ем жүргізу қажет.

Рабдомиолиз және креатинфосфокиназаның елеулі жоғарылауы (>5 x қалыптың жоғары шегі)

Трабектедин креатинфосфокиназа деңгейі қалыптың жоғары шегінен 2.5 есе асып кеткен пациенттерге қолданылмауы тиіс. Радомиолиздің, әдетте, миелоуыттылықпен, бауырдың және/немесе бүйректің функционалдық сынамаларындағы ауытқушылықтармен немесе мультиағзалық бұзылыстармен байланысты жиі емес жағдайлары байқалды. Сондықтан пациентте уыттылықтың осы түрлерінің кез келгені немесе бұлшықет әлсіздігі немесе бұлшықеттердің ауыруы байқалған кезде креатинфосфокиназа деңгейін мұқият бақылаған жөн. Рабдомиолиз пайда болған кезде парентеральді гидратация, несепті алкалиндендіру және диализ сияқты демеуші ем шараларын кідіртпей бастаған жөн. Пациент толық сауыққанға дейін Йонделис® препаратын қолдануды тоқтату керек.

Рабдомиолиздің даму қаупінің жоғарылауы ықтимал болғандықтан, рабдомиолизге байланысты дәрілік заттарды (мысалы, статиндерді) трабектединмен бірге қолданған кезде сақ болу қажет.

Бауырдың функционалдық сынамаларының бұзылыстары

Пациенттердің көпшілігінде аспартатаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейлерінің қайтымды жедел жоғарылауы байқалды. Билирубин деңгейі жоғарылаған пациенттерге Йонделис® препаратын қолдануға болмайды. Циклдер арасында АСТ, АЛТ немесе сілтілік фосфатаза деңгейі жоғарылаған пациенттер үшін дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

Енгізу орнындағы реакциялар

Орталық веналық желі арқылы енгізу табанды түрде ұсынылады. Трабектединді шеткері веналық жүйе арқылы енгізген кезде пациенттерде енгізу орнында әлеуетті қауіпті реакциялар дамуы мүмкін.

Трабектединнің экстравазациясы жарақат қуысын санациялауды қажет ететін тіндер некрозын тудыруы мүмкін. Трабектедин экстравазациясы кезінде спецификалық антидот жоқ, емдеуді қолданылатын стандартты тәжірибелерге сәйкес жүргізу керек.

Аллергиялық реакциялар

Постмаркетингтік қолдану кезінде трабектединді монотерапияда немесе ПЛД-мен біріктіріп қолдануға байланысты пациенттерде өте сирек жағдайда өліммен аяқталған аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды.

Жүрек функциясының бұзылуы

Пациенттерде жүрек функциясы бұзылуының клиникалық белгілерінің немесе симптомдарының бар-жоғын бақылау ұсынылады. Бұдан бөлек, емдеудің басында және емдеу кезінде мезгіл-мезгіл сол жақ қарыншаның айдау фракциясын қадағалау ұсынылады; әсіресе бұған дейін антрациклиндермен әсер етуден соң кардиомиопатия қаупіне ұшыраған пациенттерде немесе жүрек функциясының төмендеуі симптомдары бар науқастарда.

Капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы (КӨЖС)

Капиллярлар өткізгіштігі жоғарылау синдромының (КӨЖС) трабектединді қолдану аясында пайда болу жағдайлары туралы хабарланды. Гипотониямен немесе онсыз түсініксіз ісіну сияқты ықтимал КӨЖС симптомдары дамыған кезде, емдеуші дәрігер сарысулық альбумин деңгейіне қайтадан талдау жүргізуі тиіс. Сарысулық альбумин деңгейінің тез төмендеуі КӨЖС бар екенін айғақтауы мүмкін. Егер басқа себептерді жоққа шығарғаннан кейін КӨЖС диагнозы расталса, емдеуші дәрігер трабектединмен емдеуді тоқтатып, бекітілген нұсқауларға сәйкес КӨЖС емдеуді бастауы қажет.

Басқалары

Йонделис® препаратын СУР3А4 ферментінің әлеуетті тежегіштерімен біріктіріп қолдануға жол бермеген жөн. Егер бұл орындалмайтын болса,

уыттылық көріністерін мұқият бақылау және трабектедин дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру қажет.

Гепатоуыттылықтың пайда болу қаупі жоғарылауы ықтимал болғандықтан, гепатоуыттылықпен байланысты дәрілік заттарды трабектединмен бірге қолданған кезде сақ болған жөн.

Трабектединді фенитоинмен біріктіріп қолдану фенитоиннің сіңірілуінің төмендеуіне әкелуі, бұл құрысулардың өршуін туындатуы мүмкін. Трабектединді фенитоинмен немесе әлсізденген тірі вакциналармен біріктіріп қолдану ұсынылмайды, және сары қызбаға қарсы вакцинамен бірге қолдануға болмайды.

Трабектединмен емдеу кезінде алкоголь қабылдауға жол бермеу қажет.

Бұл дәрілік заттың құрамында құты ішінде 1 ммоль (39 мг) азырақ калий бар, яғни, «калий іс жүзінде жоқ».

Сақтық шаралары туралы неғұрлым жан-жақты ақпарат алу үшін сонымен қатар пегилирленген липосомальді доксорубицинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты да оқып білу керек.

Йонделис® – обырға қарсы цитоуытты дәрілік препарат, басқа да уыттылық әлеуеті бар дәрілік препараттар сияқты, оны пайдаланған кезде ерекше сақ болған жөн. Цитоуытты дәрілік заттармен тиісті түрде жұмыс істеу және утилизациялау жөніндегі нұсқаулықтарға сүйену қажет.

Қызметкерлер дәрілік препаратты еріту мен сұйылтудың дұрыс техникасына үйретілген болуы тиіс, оларды орындаған кезде қорғаныс киімін, бетпердені, қорғаушы көзәйнек пен қолғаптарды қоса кию қажет. Бұл дәрілік затпен жұмыс істеуге жүкті әйелдер жіберілмейді.

Оны байқамай теріге, көзге немесе шырышты қабықтарға тигізіп алған жағдайда жанасқан жерді судың мол мөлшерімен дереу жуып-шайған жөн.

Ішкі инфузияларға арналған қаптары мен жүйелері бар, поливинилхлоридтен және полиэтиленнен жасалған, полиизопренді резервуарлары және тамырға жету үшін титанды имплантацияланатын жүйесі бар I типті шыны құтының, Йонделис® препаратының арасында үйлесімсіздік анықталған жоқ.

Дәрілік препараттың кез келген пайдаланылмаған мөлшерін және қалдықтарды цитоуытты дәрілік препараттарды жоюдың жергілікті талаптарына сәйкес жойған жөн.

Балалар

Тиімділігіне қатысты қауіп болғандықтан, Йонделисті® балалар саркомасы бар 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге қолданбау керек.

Егде пациенттер

Дозаны әдетте тек қана жасқа бола түзету ұсынылмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілікке ықпалы туралы клиникалық деректер жеткіліксіз. Дегенмен, әсер ету механизмі туралы белгілі деректерге сүйенгенде, жүктілік кезінде трабектединді қабылдау дамудағы ауыр ақауларға себеп болуы мүмкін.

Трабектедин жүктілік кезінде қолданылмауы тиіс.

Емдеу кезінде жүктілік пайда болған жағдайда пациент әйел шарана үшін әлеуетті қауіп жөнінде хабардар етілуі тиіс және оның денсаулық жағдайын мұқият бақылауға алу қажет. Трабектединді жүктіліктің кейінгі мезгілінде қабылдаған кезде жаңа туған нәрестедегі әлеуетті жағымсыз әсерлерді мұқият бақылау қажет.

Бала көтере алатын әйелдер емделу кезеңінде және емдеуді аяқтағаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануы тиіс және жүктілік пайда болған жағдайда емдеуші дәрігерге дереу хабарлауы тиіс. Егер емдеу кезінде жүктілік пайда болса, генетиктен кеңес алу қажеттілігін ескеру керек. Фертильді жастағы еркектер емдеу аяқталғаннан кейін 5 ай бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануы тиіс.

Трабектедин геноуытты әсер етуі мүмкін.

Емдеуді бастағанға дейін аналық жасушаларды немесе сперманы сақтап қою жөнінде кеңес алу қажет, өйткені Йонделис® препаратымен емдеу қайтымсыз бедеулікке әкелуі мүмкін. Емнен кейін балалы болғысы келетін пациенттерге де генетикалық кеңес алу ұсынылады.

Трабектедин адамның емшек сүтімен бөлініп шығу-шықпауы белгісіз. Трабектединді қабылдау кезінде және оны аяқтағаннан кейін 3 ай бойы бала емізуге болмайды.

Дәрілік заттың көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Препараттың кейбір жағымсыз әсерлері (әлсіздік/астения) автомобильді басқару және зейінді жұмылдыруды және психомоторлы реакциялардың шапшаңдығын қажет ететін қауіпті қызмет түрлерін орындау қабілетіне кері ықпалын тигізуі мүмкін. Осы құбылыстар пайда болған кезде көлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқаруды тоқтата тұрған жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: трабектединнің артық дозалануының әсері жөнінде деректер өте шектеулі. Негізгі болжанатын уыттылық көріністері – асқазан-ішектік уыттылық, сүйек кемігінің бәсеңдеуі және гепатоуыттылық.

Емі: арнайы антидоты жоқ. Артық дозаланған жағдайда науқастың жағдайын бақылап отыру, қажет болған кезде симптоматикалық демеуші ем жүргізген жөн.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Фторлы полимер жабыны бар бромбутил эластомерден жасалған тығынмен тығындалған және «flip-off» пластик қақпағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған, сыйымдылығы 25 мл, I типті түссіз мөлдір шыныдан жасалған құтыларға лиофилизат салынған.

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

Сақтау шарттары

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

Еріткеннен кейін препараттың химиялық және физикалық тұрақтылығы 25°C-ден аспайтын температурада 30 сағат бойы сақталады.

Ерітіндіні сұйылтып, дереу қолданған жөн. Керісінше жағдайда, сақтау мерзімі және шарттары қолданушының еркінде қалады, бірақ 2°C - 8°C-де сақтау 24 сағаттан аспауы тиіс (егер еріту бақыланған және тексерілген асептикалық жағдайда жүзеге асырылмаған болса).

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Бакстер Онколоджи ГмбХ

Кантштрассе 2, 33790 Халле, Вестфален, Германия

Қаптаушы

Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия

Тіркеу куәлігінің иесі:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, 23 «А» павильон

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com