

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2025 ж. «29» _____ 05 _____
№N086348, N086349 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Митомицин медак, вена ішіне және қуық ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат 20 мг

Митомицин медак, вена ішіне және қуық ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат 40 мг

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Митомицин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 құтының ішінде

белсенді зат – 20 мг немесе 40 мг митомицин С

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Вена ішіне және қуық ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Сұрдан сұр-көк түске дейінгі лиофилизацияланған масса немесе ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Вена ішіне енгізу

Митомицин медак ересек пациенттерде онкологиялық аурулардың химиотерапиясы үшін монотерапия режимінде немесе басқа цитостатикалық препараттармен біріктірілімде қолданылады:

- жергілікті таралған колоректальды обыр
- асқазанның жергілікті таралған обыры
- өңештің жергілікті таралған обыры
- ұйқы безінің жергілікті таралған обыры
- сүт безінің жергілікті таралған және/немесе метастаздық обыры
- жатыр мойнының жергілікті таралған обыры
- өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры
- бас және мойынның жергілікті таралған обыры

Қуық ішіне енгізу

Митомицин медак қуықтың бұлшықет емес-инвазивті обыры бар ересек пациенттерде ісіктің трансуретральды резекциясынан кейін қайталанудың алдын алу үшін көрсетілген.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Митомицинді тек химиотерапия жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлер қатаң көрсетілімдер болған кезде және вена ішіне енгізген жағдайда гематологиялық көрсеткіштерді үнемі бақылап отырғанда тағайындауы тиіс.

Вена ішіне енгізу

Дәрілік препаратты вена ішіне енгізу маңызды. Егер дәрілік препарат қан тамырына түспесе (экстравазация), тамырдың жанында тіндердің ауқымды некрозы пайда болады. Егер басқасы көрсетілмесе, митомицин келесідей дозаланатын:

Монотерапия режимінде химиотерапия кезінде митомицин әдетте болжасты инъекция түрінде вена ішіне енгізіледі. Ұсынылатын дозалар химиотерапия хаттамасына байланысты әрбір 6 - 8 апта сайын дене беткейінің ауданы (ДБА) 10 - 20 мг/м², әрбір 3 - 4 апта сайын ДБА 8 - 12 мг/м² немесе әрбір 3 - 6 апта сайын ДБА 5 - 10 мг/м² құрайды.

Біріктірілген емдеу кезінде митомицин дозасы елеулі төмен. Жинақталатын миелоуыттылық қаупіне байланысты арнайы себепсіз бекітілген химиотерапия хаттамаларынан ауытқуға болмайды.

Қуық ішіне енгізу

Митомициннің енгізілетін дозасы, енгізу жиілігі және емдеу ұзақтығы бойынша ерекшеленетін митомицинді қуық ішіне енгізудің бірнеше режимі бар.

Егер басқасы көрсетілмесе, митомициннің дозасы 40 мг құрайды және апта сайын аптасына бір рет қуыққа енгізіледі. Митомицинді екі апта сайын, ай сайын, үш ай сайын қуық ішіне енгізумен емдеу режимдері қолданылуы мүмкін.

Дәрігер пациенттің жеке ерекшеліктерін ескере отырып, қуықішілік емнің оңтайлы режимін таңдау туралы шешім қабылдайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Миелосупрессия дамыған жағдайда немесе егде жастағы пациенттерде бұрын елеулі цитостатикалық ем қабылдаған пациенттерде митомицин дозасы төмендетілуі тиіс (митомицинді вена ішіне енгізу үшін ғана қолданылады).

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде митомицинді қолдануға қатысты клиникалық зерттеулердің деректері жеткіліксіз.

Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Митомицинді бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Бала жасындағы пациенттер

Балалардағы митомициннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Еріткеннен кейін Митомицин медак тек вена ішіне енгізуге немесе қуыққа енгізуге (қуық ішіне енгізу) арналған.

Вена ішіне енгізу

Митомицин медакты қолдану кезінде және вена ішіне енгізу кезінде сақталуы керек сақтық шаралары

- Митомицин медакты басқа дәрілік препараттармен бір ыдыста араластыруға болмайды. Дәрілік препараттардың басқа инъекциялық немесе инфузиялық ерітінділері бөлек енгізілуі тиіс.
- Инъекцияларды вена ішіне енгізу маңызды.

Қуық ішіне енгізу

Митомицин медакты қуық ішіне енгізу кезінде несептің қышқылдығын pH > 6 және қуықтағы дәрілік препараттың жоғары концентрациясын қалдық несептің шығарылуы және қуық ішіне енгізу алдында сұйықтықты қабылдауды шектеу арқылы демеу ұсынылады. Сұйықтықты қабылдауды шектеу дәрілік препараттың қуықта болуы кезінде және оны босатқаннан кейін де қажет.

Митомицин медак қуыққа төмен қысыммен катетер көмегімен енгізіледі. Митомициннің қуықта болу ұзақтығы (экспозиция) 1 - 2 сағатты құрауы тиіс. Осы

уақыт ішінде дәрілік препараттың ерітіндісі қуықтың бүкіл беткейімен жеткілікті байланыста болуы тиіс. Сондықтан пациенттер дене қалпын мүмкіндігінше жиі өзгертуі керек. 2 сағаттан кейін пациент қуықты, дұрысы отырған күйде босатуы тиіс.

Вена ішіне енгізу үшін ерітінді дайындау

Митомицин 20 мг

Құрамында 20 мг Митомицин медак бар бір құтының ішіндегісін құтыны аударып, 20 мл инъекцияға арналған суға еріту керек.

Егер ұнтақ бірден ерімесе, оны бөлме температурасында толық ерігенше қалдырыңыз.

Құтының ішіндегісі 2 минут ішінде көк-күлгін мөлдір ерітіндінің түзілуімен еруі тиіс.

Митомицин медак басқа препараттардың ерітінділерімен бір ыдыста араласпауы тиіс.

Инъекцияға немесе инфузияға арналған басқа дәрілік препараттардың ерітінділері бөлек енгізілуі тиіс. Митомицинді вена ішіне енгізген кезде препараттың ерітіндісін тамыр арнасынан тыс (экстравазация) түсуінен аулақ болу керек.

Қуық ішіне енгізу үшін ерітінді дайындау

Митомицин 20 мг

Митомицин медактың 1 - 2 құтысының ішіндегісін 20 мг (20 - 40 мг митомицинге баламалы) инъекцияға арналған 20 - 40 мл стерильді натрий хлориді ерітіндісінде 9 мг/мл (0.9%) еріту керек. Құтының ішіндегісі 2 минут ішінде көк-күлгін мөлдір ерітіндінің түзілуімен еруі тиіс.

Митомицин 40 мг

Митомицин медактың бір құтысының ішіндегісін 40 мг (40 мг митомицинге баламалы) инъекцияға арналған 40 мл стерильді натрий хлориді ерітіндісінде 9 мг/мл (0.9%) еріту керек. Құтының ішіндегісі 2 минут ішінде көк-күлгін мөлдір ерітіндінің түзілуімен еруі тиіс. Тек мөлдір ерітінділерді қолдануға рұқсат етіледі. Дайындалған ерітінді жарықтан қорғалған жерде сақталуы керек.

Құтының ішіндегісі тек бір рет қолдануға арналған. Пайдаланылмаған ерітіндіні утилизациялау керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

— әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

— бала емізу

Вена ішіне енгізу

Абсолютті қарсы көрсетілімдер

— панцитопения

— оқшауланған лейкопения немесе тромбоцитопения

— геморрагиялық диатез

— жедел инфекциялар

Салыстырмалы қарсы көрсетілімдер

— өкпенің рестриктивті немесе обструкциялық аурулары

— бүйрек жеткіліксіздігі

— бауыр жеткіліксіздігі

— организмнің жалпы әлсіреген жағдайы

— алдыңғы немесе кейінгі сәулелік ем немесе химиотерапия арасындағы уақыт аралықтарының жеткіліксіздігі

Қуық ішіне енгізу

— қуық қабырғасының тесілуі

— цистит

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Вена ішіне енгізу

Миелоуыттылық

Митомициннің сүйек кемігіне уытты әсеріне байланысты басқа миелоуытты емдеу (атап айтқанда, басқа цитостатиктер, сәулелік ем) жинақталатын миелоуытты қаупін азайту үшін ерекше сақтықпен тағайындалуы тиіс. Ұзақ мерзімді емдеу жинақталған миелоуыттылыққа әкелуі мүмкін. Миелосупрессия бірден дамымайды. Ол 4-6 аптадан кейін айқын көрінеді, ұзақ емдеуден кейін жинақталады, сондықтан дозаны жеке түзетуді жиі қажет етеді.

Митомицинмен және басқа да ісікке қарсы препараттармен бір мезгілде венаішілік ем қабылдаған пациенттерде жедел лейкоздың (кейбір жағдайларда лейкомия алдындағы фазадан кейін) және миелодиспластикалық синдромның дамуы туралы хабарламалар бар.

Өкпенің уыттылығы

Негізгі ауруға жатқызуға болмайтын өкпе симптомдары пайда болған жағдайда, митомицинмен емдеуді дереу тоқтату керек. Өкпенің уыттылығы глюкокортикостероидтармен жақсы емделеді.

Гемолиздік-уремиялық синдром

Гемолиз симптомдары немесе бүйрек функциясының бұзылуының белгілері пайда болған кезде (нефроуыттылық), емдеуді дереу тоқтату керек. Қайтымсыз бүйрек жеткіліксіздігі, микроангиопатиялық гемолиздік анемия [МАГА-синдром] және тромбоцитопения түріндегі гемолиздік-уремиялық синдромның (ГУС) дамуы әдетте өліммен аяқталады. Микроангиопатиялық гемолиздік анемияның дамуы митомицинді вена ішіне ДБА 30 мг/м² асатын дозада енгізгенде байқалды. Бүйрек функциясын мұқият бақылау ұсынылады. Митомицин-индукцияланған гемолиздік-уремиялық синдромы (ГУС) бар кейбір пациенттерде айналымдағы иммундық кешендер деңгейінің жоғарылауы және гипокөлемді анемия анықталды. Бұл синдромның дамуында маңызды рөл атқаратын иммундық кешендерді стафилококк А ақуызы бар бағандармен иммуноадсорбциялау арқылы жою мүмкіндігі туралы деректер бар.

Осы уақытқа дейін митомицинді қуықішілік енгізгеннен кейін МАГА даму жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Вена ішіне енгізген кезде ұсынылатын тексеру және сақтық шаралары:

Емдеуді бастағанға дейін

- Жалпы қан талдауы
- Егер өкпе жеткіліксіздігінің болуы болжанса, өкпе функциясын зерттеу
- Бүйрек жеткіліксіздігін жоққа шығару үшін бүйрек функциясын зерттеу
- Бауыр жеткіліксіздігін жоққа шығару үшін бауыр функциясын зерттеу

Емдеу кезінде

- Қан көрсеткіштерін үнемі бақылау
- Бүйрек функциясын мұқият мониторингілеу

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде физиологиялық функциялардың төмендеуі және сүйек кемігінің бәсеңдеуі жиі кездеседі, бұл ұзаққа созылатын сипатқа ие болуы мүмкін, сондықтан пациенттердің бұл тобында митомицинді пациенттердің жағдайын мұқият бақылап, ерекше сақтықпен тағайындайды.

Вена ішіне енгізу кезінде экстравазация

Инъекцияларды вена ішіне енгізу маңызды. Егер митомицин қан тамырына енгізілмесе, тамырдың жанындағы тиісті аймақта ауқымды некроз дамуы мүмкін. Экстравазацияның және жақын маңдағы тіндердің некрозының дамуының алдын алу үшін келесі ұсыныстарды орындау қажет:

- Инъекцияларды әрқашан қолдың ірі веналарына жасау керек;
- Препаратты тікелей венаға емес, ал венаға қосылған инфузиялық желіге енгізу керек және ол арқылы физиологиялық ерітіндінің инфузиясы жүреді;

- Канюляны орталық веналық қол жетімділіктен шығармас бұрын, митомицин қалдықтарын жуу үшін инфузиялық ерітіндіні бірнеше минут бойы өткізіп жіберу керек.

Егер экстравазация орын алса, әр 4-8 сағат сайын қайталанатын диметилсульфоксидті (ДМСО 99%) дереу жергілікті қолдану, сондай-ақ құрғақ суық компресстерді қолдану ұсынылады. Ерте кезеңде (72 сағат ішінде) пластикалық хирургтің кеңесіне жүгіну керек. 200 мг дозада В₆ дәруменін вена ішіне енгізу зақымданған тіндердің регенерациясына оң әсер етуі мүмкін.

Қуықішілік енгізу кезіндегі экстравазация (қуықтан тыс ағып кету)

Митомицинді қуықішілік енгізгеннен кейін экстравазация симптомдары бірден немесе бірнеше аптадан немесе айдан кейін пайда болуы мүмкін. Кейде экстравазация қуық қабырғасының байқалмай тесілуінен, бұлшықет қабығының жұқаруынан немесе дәрілік препараттың дұрыс енгізілмеуінен болды ма, белгісіз болып қалады. Алғашқы симптомдар жамбас немесе іштің ауыруы түрінде көрінеді, олар әдеттегі анальгезия жүргізумен басылмайды. Көп жағдайда экстравазация аймағында майлы тіндердің некрозы байқалады. Қуық тесілуінің немесе жыланкөздің және/немесе абсцесстің дамуы туралы да хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Сондықтан, егер пациент кейіннен күрделі асқынулардың даму салдарынан жамбас немесе іш аймағының ауыруына шағымдана, дәрігерлер экстравазация ықтималдығын ескеруі тиіс.

Қуық ішіне енгізгеннен кейінгі пациенттерге арналған жалпы гигиеналық нұсқаулар

Әр несеп шығарғаннан кейін қолды және гениталий аймағын жуу ұсынылады. Бұл әсіресе митомицинді енгізгеннен кейінгі алғашқы несеп шығаруға қатысты. Митомицин адам үшін мутагенді және потенциалды канцерогенді зат болып табылады. Препаратты теріге және шырышты қабықтарға тигізуден аулақ болу керек.

Цистит дамыған жағдайда симптоматикалық емдеуді жергілікті қабынуға қарсы дәрілермен және анальгетиктермен жүргізу керек. Көп жағдайда митомицинмен емдеуді, қажет болған жағдайда азайтылған дозада жалғастыруға болады. Емді тоқтатуды қажет ететін аллергиялық (эозинофильді) циститтің жекелеген жағдайлары туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз).

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Вена ішіне енгізу кезінде ықтимал өзара әрекеттесу

Миелоуытты өзара әрекеттесу сүйек кемігі үшін басқа уытты емдеу әдістерімен (әсіресе басқа цитоуытты дәрілік препараттармен, сәулелік еммен) мүмкін.

Құрамында қабіршөп алкалоидтары бар дәрілік препараттармен немесе блеомицинмен бірге тағайындау өкпенің уыттылығын күшейтуі мүмкін.

Митомицин мен 5-фторурацил немесе тамоксифенді бір мезгілде вена ішіне қабылдайтын пациенттерде гемолиздік-уремиялық синдромның даму қаупінің жоғарылауы туралы хабарланды.

Жануарларға жүргізілген эксперименттерде пиридоксин гидрохлориді (В₆ дәрумені) митомицин әсерінің жоғалуына әкелді.

Митомицинмен емдеу кезінде тірі вакциналармен вакцинациялау жүргізбеген жөн, себебі бұл вакциналарды жұқтыру қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Митомицин адриамициннің (доксорубин) кардиоуыттылығын күшейтуі мүмкін.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Митомицин геноуытты зат болып табылады және эмбрионның дамуына теріс әсер етуі мүмкін (5.3 бөлімін қараңыз).

Митомицин медакты жүктілік кезінде қолданбаған жөн. Егер жүкті пациентке Митомицин медакты тағайындаудың өмірлік маңызы болса, пациентпен емдеуге байланысты шаранаға зиянды әсер ету қаупі туралы медициналық кеңес беру қажет.

Бала емізу

Митомицин емшек сүтіне бөлінеді. Митомициннің дәлелденген мутагендік, тератогендік және канцерогендік әсеріне байланысты Митомицин медакпен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек (4.3 бөлімін қараңыз).

Фертильділік

Әйелдерге митомицинмен емдеу кезінде жүкті болуға болмайды. Митомицин медакпен емдеу кезінде жүктілік орын алған жағдайда генетикалық кеңес беру қажет. Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер химиотерапия кезінде және одан кейін 6 ай ішінде тиімді контрацептивті дәрілермен қолдануы немесе жыныстық қатынастан тартынуы тиіс.

Митомицин геноуытты болып табылады. Сондықтан митомицинмен ем қабылдайтын ер адамдарға емделу кезінде және ол аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде әйелдің жүктілігіне әкелуі мүмкін қорғалмаған жыныстық қатынасқа түспеу, сондай-ақ митомицинмен емдеуден туындаған қайтымсыз бедеуліктің даму мүмкіндігіне байланысты ем басталғанға дейін шәуетті консервациялау туралы кеңес алу ұсынылады.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Бұл препарат жүрек айнуы мен құсуды тудыруы мүмкін және осылайша реакцияны автокөлік жүргізу және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілеті нашарлайтын деңгейге дейін төмендетеді.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Вена ішіне енгізу кезінде ықтимал жағымсыз реакциялар

Митомицинді вена ішіне енгізу кезіндегі едәуір таралған жағымсыз реакциялар жүрек айнуы мен құсу сияқты асқазан-ішек бұзылыстары және лейкопениямен және әдетте басым тромбоцитопениямен миелосупрессия болып табылады. Миелосупрессия пациенттердің 65% пайда болады. Ұзақ уақыт қолдану кезіндегі әсері жинақталатын болғандықтан, миелосупрессия көбінесе дозаны шектейтін болып табылады. Пациенттердің 10% интерстициялық пневмония немесе нефроуыттылық түріндегі күрделі ағзалық уыттылығының дамуын күту керек. Митомицин потенциалды гепатоуытты.

Жағымсыз реакциялар төменде жүйелік-ағзалық класс пен жиілігі бойынша атап көрсетілген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес). Жағымсыз реакциялар әр топ шеңберінде күрделілік дәрежесінің төмендеу тәртібімен ұсынылған.

Қан мен лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі: миелосупрессия, лейкопения, тромбоцитопения

Сирек: гемолиздік анемия, тромбоздық микроангиопатия (ТМА), оның ішінде тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП)

Белгісіз: анемия

Инфекциялық және паразиттік аурулар

Сирек: өмірге қауіп төндіретін инфекциялар, сепсис

Белгісіз: инфекциялар

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Өте сирек: ауыр аллергиялық реакциялар

Жүрек тарапынан бұзылулар

Сирек: антрациклиндермен алдыңғы емдеуден кейінгі жүрек жеткіліксіздігі

Тыныс алу жүйесінің, кеуде қуысының және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар

Жиі: интерстициялық пневмония, ентігу, жөтел, тыныс алудың қиындауы

Сирек: өкпе гипертензиясы, өкпе вена окклюзиялық ауруы (ӨВОА)

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Өте жиі: жүрек айнуы, құсу

Жиі емес: мукозит, стоматит, диарея, анорексия

Бауыр мен өт шығару жолы тарапынан бұзылулар

Сирек: бауыр жеткіліксіздігі, трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы, сарғаю, бауырдың вена окклюзиялық ауруы (БВОА)

Тері мен тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Жиі: экзантема, аллергиялық тері бөртпесі, жанаспалы дерматит, алақан-табан эритемасы

Жиі емес: алопеция

Сирек: жайылған экзантема

Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар

Жиі: бүйрек жеткіліксіздігі, сарысулық креатининнің жоғарылауы, гломерулопатия, нефроуыттылық

Сирек: гемолиздік-уремиялық синдром (ГУС) (жиі өліммен аяқталатын), микроангиопатиялық гемолиздік анемия (МАГА-синдром)

Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы реакциялар

Жиі: целлюлит, экстравазациядан кейінгі тіндердің некрозы

Жиі емес: қызба

Қуықішілік енгізуден кейінгі ықтимал жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар дәрілік препаратты қуық ішіне енгізу нәтижесінде де, трансуретральды резекция (негізгі ауруға байланысты хирургиялық араласу) жүргізу нәтижесінде де пайда болуы мүмкін.

Митомицинді қуықішілік енгізу кезінде едәуір таралған жағымсыз реакциялар жергілікті экзантема түріндегі терінің аллергиялық реакциялары (мысалы, жанаспалы дерматит, сондай-ақ алақан-табан эритемасы) және цистит болып табылады.

Жағымсыз реакциялар төменде жүйелік-ағзалық класс пен жиілігі бойынша атап көрсетілген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес). Жағымсыз реакциялар әр топ шеңберінде күрделілік дәрежесінің төмендеу тәртібімен ұсынылған.

Тері мен тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Жиі: қышыну, аллергиялық тері бөртпесі, жанаспалы дерматит, алақан-табан эритемасы

Сирек: жайылған экзантема

Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар

Жиі: цистит (мүмкін геморрагиялық), дизурия, ноктурия, поллакиурия, гематурия, қуық қабырғасының жергілікті тітіркенуі

Өте сирек: некроздаушы цистит, аллергиялық (эозинофильді) цистит, несеп шығару жолдарының стенозы, қуық сыйымдылығының төмендеуі, қуық қабырғаларының кальцификациясы және фиброзы, қуықтың тесілуі

Белгісіз: экстравазация жағдайында қуықтың тесілуі, қоршаған (майлы) тіндердің некрозы, везикальды жыланкөз, абсцесстер.

Қуық ішіне енгізгеннен кейін митомициннің елеусіз мөлшері ғана жүйелік қанға түседі. Алайда, өте сирек жағдайларда келесі жүйелік жағымсыз реакциялар туралы хабарланды:

Митомицинді қуық ішіне енгізгеннен кейін *өте сирек жағдайларда* пайда болатын ықтимал жүйелік жағымсыз реакциялар:

Қан мен лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	лейкоцитопения, тромбоцитопения
Тыныс алу жүйесінің, кеуде қуысының және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	өкпенің интерстициялық аурулары
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	жүрек айнуы, құсу, диарея
Бауыр мен өт шығару жолы тарапынан бұзылулар	трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы
Тері мен тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	алопеция
Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар	бүйрек жеткіліксіздігі
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар	қызба

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9. Артық дозалану

Симптомдары: артық дозаланған жағдайда терең миелосупрессияның немесе тіпті миелофтиздің дамуын күту керек, сүйек кемігі бәсеңдеуінің толық клиникалық көрінісі шамамен 2 аптадан кейін дамиды. Лейкоциттердің деңгейі шамамен 4 аптадан кейін ең төменгі мәніне (надир) жетеді.

Емдеу: митомициннің артық дозалануына күдік болған кезде, ұзақ және мұқият гематологиялық бақылау жүргізілуі керек. Тиімді антидот болмағандықтан, митомицинді әрбір вена ішіне енгізген сайын барынша сақ болу керек.

Осы уақытқа дейін митомицинді қуық ішіне енгізу кезінде артық дозалану жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Цитоуытты антибиотиктер және ұқсас заттар. Басқа ісікке қарсы антибиотиктер. Митомицин.

АТХ коды: L01DC03

Митомицин антибиотигі алкилдеуші агенттер тобының цитостатикалық дәрілік препараты болып табылады.

Әсер ету механизмі

Митомицин - бұл *Streptomyces caespitosus* актинобактерияларынан бөліп алынған ісікке қарсы әсері бар антибиотик. Ол белсенді емес күйде болады. Үшфункционалды

алкилдеу агентінде белсендіру NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфатының қалпына келтірілген түрі) қатысуымен физиологиялық рН кезінде қанда тез жүреді немесе миды қоспағанда, организмнің барлық жасушаларында дерлік жасушаішілік, өйткені митомицин гематоэнцефалды бөгет арқылы өтпейді. Барлық үш алкилрлеуші радикалдар хинон, азиридин және уретан топтарынан түзіледі.

Митомициннің әсер ету механизмі негізінен ДНҚ синтезінің тиісті тежелуімен ДНҚ алкилденуіне (аз дәрежеде РНҚ) негізделген. ДНҚ зақымдану дәрежесі клиникалық әсермен байланысты және сезімтал жасушаларға қарағанда резистентті жасушаларда төмен. Басқа алкилдеуші препараттар сияқты, митомицин жасуша циклінің тыныштық фазасындағы (G0) жасушаларға қарағанда көбірек пролиферациялаушы жасушаларды зақымдайды.

Сонымен қатар, бос пероксидті радикалдардың босап шығуы орын алады, әсіресе митомициннің едәуір жоғары дозалары қолданылған жағдайда, бұл ДНҚ үзілуіне әкеледі. Пероксидті радикалдардың босап шығуы жағымсыз реакциялардың ағзалық спецификалық көрінісімен байланысты.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Қуық ішіне енгізгеннен кейін митомициннің аз ғана бөлігі қанға түседі. Қандағы митомициннің ең жоғары шекті деңгейі 40 мг митомицинді қуық ішіне енгізгеннен кейін 40 минуттан кейін 0.05 мкг/мл құрайды. Бұл қандағы митомицин деңгейінен 0.4 мкг/мл төмен, ол миелосупрессиялық болып табылатыны белгілі. Дегенмен, митомициннің жүйелі әсерін қуық ішіне енгізу кезінде толығымен жоққа шығаруға болмайды.

Салыстыру үшін, митомицинді ДБА 10 - 20 мг/м² дозасында вена ішіне енгізгеннен кейін оның қан плазмасындағы шекті деңгейі 0.4 – 3.2 мкг/мл құрайды.

Таралуы

Биологиялық жартылай шығарылу кезеңі қысқа және 40-тан 50 минутқа дейінгі құрайды. Қандағы митомицин деңгейі биэкспоненциалды түрде төмендейді: алғашқы 45 минут ішінде күрт және осы уақыттан кейін баяу.

Шамамен 3 сағаттан кейін қандағы митомицин деңгейі әдетте анықтау шегінен төмен болады.

Биотрансформация және шығарылуы

Вена ішіне енгізгеннен кейін метаболизм мен шығарылуының негізгі орны бауыр болып табылады. Тиісінше, өт қабында митомициннің жоғары мөлшері анықталады. Митомициннің организмнен шығарылуына қатысты бүйрек экскрециясы елеусіз ғана рөл атқарады.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде митомицин барлық пролиферацияланатын жасушаларға, атап айтқанда сүйек кемігі мен асқазан-ішек жолының шырышты қабығының жасушаларына, сондай-ақ сперматогенезге уытты әсерді көрсетті.

Митомицин мутагендік, канцерогендік және тератогендік қасиеттерге иеленген, олар тиісті эксперименттік модельдерде көрсетілген.

Экстравазация жағдайында митомицин қоршаған тіндердің ауыр некрозын тудырады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Карбамид

6.2. Үйлесімсіздік

Бұл дәрілік препаратты басқа дәрілік препараттармен араластырмаған жөн.

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Ерігеннен кейін дәрілік препаратты дереу пайдалану керек.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғау үшін құтыны 25 °С-ден аспайтын температурада екіншілік қаптамасында (картон қорапшада) сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы

20 мг-ден сыйымдылығы 20 мл құтыда немесе 40 мг-ден сыйымдылығы 50 мл құтыда түссіз шыныдан (I тип, Е.Ф.), бромбутил резеңкеден жасалған тығынмен тығындалған және полимерлі қорғаныш қақпағы бар алюминий қақпақшамен қаусырылған.

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

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Пайдаланылмаған кез келген дәрілік заттар немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Тел.: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

e-mail: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Wedel pharma» ЖШС, Алматы қ., 050060, Манаш Қозыбаев көш., 8, 54 кеңсе, телефон: +7 727 3957026, e-mail: info_kaz@medac.de, info@wedelpharma.kz

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№025785, ҚР-ДЗ-5№025784

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бастапқы тіркеу күні: 29.04.2022

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады <http://www.ndda.kz>