

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2021ж. «26» 03
№ N 037726, N 037730 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Треосульфан медак, 1 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған ұнтақ
Треосульфан медак, 5 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған ұнтақ

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

Треосульфан

2.2. Сандық және сапалық құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – 1 г немесе 5 г треосульфан.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған ұнтақ. Ақ кристалды ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Треосульфан медак жекелей немесе басқа да ісікке қарсы препараттармен біріктірілімде II-IV сатыдағы (Халықаралық акушерлер мен гинекологтар Федерациясының (FIGO) жіктемесі бойынша) аналық бездің эпителий ісіктерін паллиативті емдеу кезінде қолданылады.

Цисплатинге қарсы көрсетілімдер болғанда Треосульфан медак монотерапия режимінде тағайындалады. Қалған барлық жағдайларда Треосульфан медак цисплатинмен біріктірілуі қажет.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Треосульфан медакпен емдеуді онкологиялық ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігер жүргізеді.

Дозалау режимі

Монотерапия режимінде: Бұрын химиотерапиядан өтпеген пациенттерге Треосульфан медак дене беткейінің 8 г/м² дозасында тағайындалады. Химиотерапия курсы 3-4 апта сайын қайталанады.

Қауіп факторлары (миелосупрессивті препараттармен алдыңғы емдеу, алдыңғы сәулелік ем, басқа себептерден туындаған сүйек кемігінің қан түзетін қорларының төмендеуі, жалпы әлсіреу жағдайы) бар пациенттерде Треосульфан медак бастапқы дозасы дене беткейінің 6 г/м² аспауы тиіс.

Цисплатинмен біріктірілімде: Треосульфан медак дене беткейінің 5 г/м² дозасында 3-4 апта сайын тағайындалады.

Дозалау режимінің өзгеруі

Егер Треосульфан медакты кезекті енгізгеннен кейін лейкоциттер деңгейінің 1 000/мкл-ден төмен төмендеуі немесе тромбоциттер деңгейінің 25 000/мкл-ден төмен түсуі байқалса, келесі енгізгенде треосульфан медак дозасы дене беткейінің 1 г/м²-ге азайтылуы тиіс.

Егер Треосульфан медак енгізгеннен кейін үшінші аптада лейкоциттер деңгейі 3 500 / мкл жетпесе немесе тромбоциттер деңгейі 100 000/мкл жетпесе, келесі курстың басталуы бір аптаға кейінге қалдырылуы тиіс. Егер осы мерзім өткеннен кейін аталған көрсеткіштер жоғарыда көрсетілген мәндерге жетпесе, треосульфан дозасы монотерапия кезінде 6 г/м² дейін және цисплатинмен біріктіргенде 3 г/м² дейін азайтылуы тиіс.

Егер треосульфан медакты енгізу лейкоциттер деңгейінің 3 500/мкл-ден төмен немесе тромбоциттер деңгейінің 100 000/мкл-ден төмен түсуіне әкелмесе, келесі енгізу кезінде Треосульфан медак дозасы 1 г/м²-ге ұлғаюы мүмкін.

Қолдану тәсілі

Треосульфан медак қысқа уақыт ішінде инфузия түрінде (15-30 минут ішінде) вена ішіне енгізіледі.

Треосульфан медак натрий хлоридінің 9 мг/мл (0,9%) изотониялық ерітіндісімен және 5% глюкоза ерітіндісімен үйлеседі (6.3 бөлімін қараңыз).

Треосульфан медакты қолданғанда цитоуытты дәрілермен жұмыс істегенде қажет сақтық шараларын орындау қажет.

Емдеу ұзақтығы

Ісіктің Треосульфан медак еміне әсері болған жағдайда емді 6 цикл бойы жалғастырады. Емге жауап болмағанда, ісік үдерісінің өршу белгілері пайда болғанда немесе треосульфан медакпен емдеуді жалғастыруға мүмкіндік бермейтін жағымсыз әсерлер дамығанда препаратты енгізу тоқтатылуы тиіс.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- треосульфанға жоғары сезімталдық
- сүйек кемігінің айқын және ұзақ бәсеңдеуі
- жүктілік және бала емізу
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Қан тарапынан өзгерістер және қан көрсеткіштерін бақылау

Миелосупрессия Треосульфан медактың дозаны шектеуші жағымсыз әсері болып табылады және препаратты енгізуді тоқтатқаннан кейін қайтымды. Ол лейкоциттер мен тромбоциттер санының төмендеуімен, сондай-ақ гемоглобин деңгейінің төмендеуімен көрініс табады. Сүйек кемігін бәсеңдету кумулятивтік сипатқа ие болғандықтан, Треосульфан медакты үшінші енгізуден бастап қан көрсеткіштерін жиі бақылау қажет. Треосульфан медак сүйек кемігін бәсеңдететін басқа еммен, мысалы, сәулелік еммен бірге тағайындалғанда гематологиялық бақылау ерекше маңызды. Әдетте, лейкоциттер мен тромбоциттер санын бастапқы деңгейге дейін қалпына келтіру Треосульфан медакты енгізгеннен кейін 28 күннен соң жүреді.

Геморрагиялық цистит

Геморрагиялық циститтің дамуы мүмкін болғандықтан пациенттерге Треосульфан медак инфузиясынан кейін 24 сағат бойы көп сұйықтық ішу ұсынылады.

Тірі вакциналармен вакцинация

Цитостатикалық ем тірі вакциналармен вакцинациядан кейін инфекцияның жайылу қаупін арттыруы мүмкін. Сондықтан, Треосульфан медакпен емдеуден өтіп жатқан пациенттерге қолданылмайды.

Экстравазация

Треосульфан медакты инфузия түрінде енгізгенде треосульфанның тамырдан тыс кеңістікке (экстравазация) түсуін болдырмау үшін дұрыс техниканы пайдалану қажет, ол жақын жатқан тіндер тарапынан ауыр қабыну реакциясына әкелуі мүмкін. Экстравазация жағдайында Треосульфан медакты инфузия түрінде енгізуді дереу тоқтату, ал препараттың қалған ерітіндісін басқа венаға енгізу қажет.

Қалпына келтірілген/сұйылтылған ерітіндіні сақтау шарттары

Түпнұсқалық құтыдағы қалпына келтірілген ерітінді

Треосульфан медакты инъекцияға арналған суда еріткеннен кейін препараттың ерітіндісі 4 күн бойы бөлме температурасында физикалық және химиялық тұрғыдан тұрақты.

Микробиологиялық факторлардың әсерін назарға алу қажет.

Қалпына келтірілген ерітіндіні сұйылтудан кейінгі инфузиялық ерітінді

Қалпына келтірілген ерітіндіні кейіннен 9 мг/мл натрий хлоридінің физиологиялық ерітіндісінде (0.9%) немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтқаннан кейін ерітінді бөлме температурасында шыны, ПВХ және полиэтиленнен жасалған ыдыстарда сақтағанда 4 тәулік бойы физикалық және химиялық тұрғыдан тұрақты.

Микробиологиялық факторлардың әсерін назарға алу қажет.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Треосульфан медакпен бір мезгілде қолданған кезде ибупрофен мен хлорохин тиімділігінің төмендеуі туралы хабарламалар бар.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туатын жастағы әйелдер Треосульфан медакпен емдеу кезінде және емді тоқтатқаннан кейін 3 ай бойы сенімді контрацепциялық дәрілерді қолданған жөн.

Фертильділік

Треосульфан медактың бала туу қабілетіне әсері туралы деректер жоқ. Треосульфан медак репродуктивті уыттылығы бойынша клиникаға дейінгі зерттеулер жеткіліксіз (5.3 бөлімін қараңыз).

Жүктілік

Жүктілік кезінде Треосульфан медак қолдану бойынша деректер жоқ. Треосульфанның шаранаға зиянды әсерін жоққа шығаруға болмайтындықтан, әйелдің клиникалық жағдайы Треосульфан медак тағайындау қажеттілігін талап ететін жағдайларды қоспағанда, Треосульфан медак жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Емдеу кезінде немесе оны аяқтағаннан кейін жүктілік пайда болған кезде пациенттер генетикалық кеңестен өту қажеттігі туралы хабардар етілуі тиіс.

Емшек емізу

Треосульфан медак пен оның метаболиттері емшек сүтіне өте ме, белгісіз. Сондықтан треосульфанның нәрестелерге және сәбилерге әсер ету қаупін жоққа шығаруға болмайды. Треосульфан медак емшек емізу кезінде қарсы көрсетілген (4.3 бөлімін қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Треосульфан медактың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсерін зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Дегенмен, Треосульфан медак енгізген кезде дамиды жүрек айнуы мен құсу көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне теріс әсер етуі мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялары

Трeосульфaн медактың дозаны төмендетуге әкелетін жағымсыз әсері миелосупрессия болып табылады, ол әдетте қайтымды.

Төменде байқалу жиілігіне байланысты мынадай градацияға сәйкес жағымсыз реакциялар келтірілген: *өте жиі* (1/10); *жиі* (1/100, <1/10); *жиі емес* (1/1000, <1/100); *сирек* (1/10000, <1/1000); *өте сирек* (жеке хабарламаларды қоса алғанда, < 1/10000), белгісіз (жиілігі қолда бар деректер негізінде анықталуы мүмкін емес).

Инфекциялар

Жиі:

- инфекциялар (зeндік, вирустық, бактериялық)

Қатерсіз, қатерлі және дифференциацияланбаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)

Жиілігі аз:

- жүргізілген ем салдарынан пайда болған екіншілік ісіктер (жедел лимфобластсыз лейкоз, миелома, миелодиспластикалық синдром, миелопролиферативті бұзылулар)

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылу

Өте жиі:

- миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия)

Өте сирек:

- панцитопения

Иммундық жүйе тарапынан бұзылу

Сирек:

- аллергиялық реакциялар

Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- Аддисон ауруы

Зат алмасу және ас қорыту тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- гипогликемия

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- парестезия

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- кардиомиопатия

Тыныс алу жолдары, көкірек қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- аллергиялық альвеолит, пневмония, өкпе фиброзы

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылу

Өте жиі:

- құсу, жүрек айнуы

Жиілігі төмен:

- стоматит

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- сарғаюу, бауыр ферменттерінің жоғарылауы

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылу

Өте жиі:

- алопеция, терінің қола тәрізді пигментациясы

Өте сирек:

- эритема, есекжем, склеродермия, псориаз

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылу

Өте сирек:

- геморрагиялық цистит

Жалпы бұзылу және енгізген жердегі реакциялар

Өте сирек:

- тұмау тәрізді симптомдар, тіндердің ауыртатын қабыну реакциясы (экстравазация кезінде)

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК хабарлаған жөн <http://www.ndda.kz>.

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары: жүрек айнуы, құсу, гастриттер, сүйек кемігінің бәсеңдеуі, ол кейде қайтымсыз болуы мүмкін.

Емі: препаратты тоқтату, қан құю және симптоматикалық ем.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Алкилдеуші препараттар. Алкилсульфонаттар. Треосульфан.
АТХ коды L01AB02.

Әсер ету механизмі

In vitro треосульфан 2,2 сағат жартылай шығарылу кезеңімен моноэпоксид түзілуі арқылы ферменттердің қатысуынсыз диэпоксидке (диэпоксидбутан) метаболизденеді. Түзілетін эпоксидтер ДНҚ нуклеофильді орталықтарымен өзара әрекеттеседі және екінші биологиялық механизмдер арқылы ісікке қарсы әсер етеді. Моноэпоксидтер ДНҚ нуклеофильді орталықтарын да алкилдендіре алады. Химиялық реакция арқылы бұл қосылыстар екінші эпоксидті сақина қалыптасқанға дейін ДНҚ нуклеофильді орталықтарына бекітіледі.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Таралуы

Вена ішіне енгізгеннен кейін треосульфан организмде тез таралады. Препараттың элиминациясы 1-ші тәртіптегі кинетикасына және 88 мин жартылай шығарылу кезеңіне ($t_{1/2B}$) сәйкес орындалады. Енгізілген дозаның шамамен 22 % өзгермеген күйде несеппен 24 сағат ішінде бөлініп шығады, бұл ретте осы мөлшердің 90% енгізілгеннен кейін алғашқы 6 сағат ішінде шығарылады.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жедел уыттылық

Тышқандарда ЛД₅₀ 1 кг дене салмағына 3 360 мг треосульфан (ішке енгізген кезде) және 1 кг дене салмағына 2 500 мг треосульфан (вена ішіне енгізген кезде) құрайды.

Егеуқұйрықтарда ЛД50 1 кг дене салмағына 2 575 мг треосульфанды (ішке енгізген кезде) және 1 кг дене салмағына 2 860 мг (перитонеальді енгізген кезде) құрайды.

Жеделге жуық уыттылық

Маймылдарға қосымша дозаны (56-111 мг/кг/тәулік) енгізген кезде қан түзудің бұзылуы орын алды, анағұрлым жоғары дозаны (222-445 мг/кг/тәулік) енгізген кезде құсу, тәбеттің жоғалуы және дене салмағының едәуір төмендеуі байқалды.

Созылмалы уыттылық

Треосульфанды егеуқұйрықтарға 7 ай бойы енгізу еркектерде сперматогенездің төмендеуіне және ұрғашыларда менструалды циклдің бұзылуына әкелді. Басқа ағзаларда өзгерістер болған жоқ.

Канцерогенді және мутагенді потенциал

Треосульфанды ұзақ пероральді қолданғанда, 1,4% жағдайларда жедел лимфобластты емес лейкоздың дамуы байқалды.

Треосульфан, басқа да алкилирлеуші цитостатикалық дәрілер сияқты мутагенді потенциалға ие. Сондықтан Треосульфан медакпен емдеу кезінде бала туу жасындағы әйелдер контрацепциялық құралдарды қолдануы тиіс.

Репродуктивті уыттылық

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде треосульфанның репродуктивті уыттылығы зерттелмеген. Созылмалы уыттылықты зерттеу кезінде егеуқұйрықтарда баяу сперматогенез, фолликулдар мен сары дене түзілуінің болмауы байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізімі

Треосульфан медак құрамында қосымша заттар жоқ.

6.2 Үйлесімсіздік

Треосульфан медак инъекцияға арналған натрий хлоридінің 9 мг/мл (0.9%) физиологиялық ерітіндісін және 5% глюкоза ерітіндісін қоспағанда, басқа дәрілік заттармен немесе еріткіштермен араластыруға болмайды (6.3 бөлімін қараңыз).

6.3 Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

1 г немесе 5 г препараттан алюминий орамы және пластикалық қорғағыш қақпағы бар бромбутилденген резеңке тығындармен тығындалған түссіз шыныдан жасалған (III типі, ЕФ) құтыларға салады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

4 тәулік ішінде пайдаланылмаған дайындалған ерітінділер жойылуы керек.

Треосульфан медак немесе оны қолданғаннан кейін қалған қалдықтар жойылған кезде цитоуытты препараттармен жұмыс істеу бойынша барлық сақтық шаралары сақталуы тиіс.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

3. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ, Германия

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель

Тел.: +49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418

эл. пошта: contact@medac.de

7.1 . ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы қ., 050060, Гагарин д-лы 309, 55 кеңсе,

телефон, факс: +7 7273962037, эл. пошта: info_kaz@medac.de

4. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№121749

ҚР-ДЗ-5№121750

5. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Алғашқы тіркелген күні: 28 қазан 2015 жыл

6. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады