Хянасан: 2023 оны 5-р сар (1 дэх хувилбар)

Япон Улсын Барааны стандарт ангилал №
872233

Амьсгалын замын салстын шүүрлийг зохицуулах, салстыг хэвийн болгох бэлдмэл
Япон Фармакопей

L-Карбоцистеин шахмал

КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 250мг “TOBA” КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг “TOBA”

Agent for regulating airway mucus and normalizing mucosa
Japanese Pharmacopoeia

L-Carbocisteine Tablets

CARBOCISTEINE TABLETS 250mg "TOWA" CARBOCISTEINE TABLETS 500mg "TOWA"

Хадгалах нөхцөл: Тасалгааны хэмд хадгална.
Хадгалах хугацаа: 3 жил.
Олгох нөхцөл: Жоргүй олгоно.

	Шахмал 250мг	Шахмал 500мг
Зөвшөөрлийн дугаар №	22500AMX00424	22500AMX00421
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	1990 оны 7-р сар	2006 оны 7-р сар

2. ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Дараах эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно.)

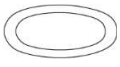
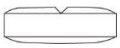
Энэ эмийн найрлаганд орсон аливаа бодист хэт мэдрэгшлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч.

3. ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ

3.1 Найрлага

Эмийн нэр	КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 250мг “TOBA”	КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг “TOBA”
1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	L-Карбоцистеин (ЯФ) 250мг	L-Карбоцистеин (ЯФ) 500мг
Туслах бодис	Эрдэнэ шишийн цардуул, бичил талстат целлюлоз, гидроксипропилцеллюлоз, бага орлогдсон гидроксипропил-целлюлоз, магнийн стеарат, усгүй хөнгөн цахиурын хүчил, гипромеллоз, тальк, титаны исэл	Хэсэгчлэн гидролизд орсон поливинил спирт, кроскармеллоз натри, магнийн хөнгөн цагааны метасиликат, магнийн стеарат, гипромеллоз, гидроксипропилцеллюлоз, тальк, титаны исэл

3.2 Ерөнхий шинж

Эмийн нэр		КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 250мг “TOBA”	КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг “TOBA”
Ерөнхий шинж/хэлбэр		Цагаан өнгийн хальсан бүрхүүлтэй шахмал	Цагаан өнгийн хальсан бүрхүүлтэй, хуваах ховилтой шахмал
Тодорхойлох тэмдэг	Шахмал Савлагаа	Tw710	Tw715
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу		
	Доод гадаргуу		
	Хажуу тал		
Диаметр (мм)		9.6	15.7/7.4 (их тэнхлэг, бага тэнхлэг)
Зузаан (мм)		4.7	5.1
Жин (мг)		366	556

4. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ

- Дараах өвчний үед цэр ховхлох зорилгоор хэрэглэнэ:
  Амьсгалын дээд замын үрэвсэл (фарингит, ларингит), цочмог бронхит, гуурсан хоолойн багтраа, архаг бронхит, гуурсан хоолой тэлэгдэх эмгэг, уушгины сүрьеэ.
- Архаг синуситийн үед шүүрлийг гадагшлуулах зорилгоор хэрэглэнэ.

6. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА

Насанд хүрэгчдийн ердийн тун болох 500мг Л-карбоцистеинийг өдөрт 1 ширхэгээр 3 удаа ууна. Эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдгүүдээс шалтгаалан тунг өөрчилж болно.

9. ДОР ДУРДСАН ӨГҮҮЛЭМЖТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН БОЛГООМЖЛОЛ

9.1 Доорх өвчний хүндрэл эсвэл өвчний түүхтэй эмчлүүлэгчид гэх мэт.

9.1.1 Зүрхний эмгэгтэй эмчлүүлэгчид

Карбоцистеинтэй төстэй эмүүд нь зүрхний дутагдалтай эмчлүүлэгчдэд сөрөг нөлөө үзүүлсэн тухай мэдээлэгдсэн.

9.3 Элэгний үйл ажиллагааны алдагдалтай эмчлүүлэгчид

Элэгний үйл ажиллагаа даамжирч болзошгүй. [11.1.2 хэсгийг үзнэ үү]

9.5 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд

Жирэмсэн ба жирэмсэн байж болзошгүй эмэгтэйчүүдэд хэрэглэхийг зөвлөхгүй.

9.6 Хөхүүл эмэгтэйчүүд

Эмчилгээний үр ашиг болон хөхөөр хооллолтын ач холбогдлыг харгалзан хөхөөр хооллолтыг үргэлжлүүлэх эсэхийг шийдвэрлэнэ.

9.8 Өндөр настны хэрэглээ

Эмчлүүлэгчдийн биеийн байдлыг сайтар хянах ба тунг бууруулах зэрэг зохих арга хэмжээг авна. Өндөр настны физиологийн үйл ажиллагаа ерөнхийдөө буурсан байдаг.

11. ГАЖ НӨЛӨӨ

Дараах гаж нөлөө илэрч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг анхааралтай хянаж, ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоох зэрэг тохирох арга хэмжээг авна.

11.1 Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө

11.1.1 Арьсны эпидермисийн хордлогот үхжил(TEN) (тохиолдол тодорхойгүй)**, арьс-салст-нүдний хам шинж**(Стивенс-Жонсоны хам шинж) (тохиолдол тодорхойгүй)

11.1.2 Элэгний үйл ажиллагааны алдагдал (тохиолдол тодорхойгүй), **шарлалт** (тохиолдол тодорхойгүй)

AcAT(GOT), АлАТ(GPT), ШФ(Al-P) эсвэл ЛДГ(LDH)-ийн түвшин ихсэж болзошгүй [9.3 хэсгийг үзнэ үү].

11.1.3 Шок (тохиолдол тодорхойгүй), **анафилаксийн урвал** (тохиолдол тодорхойгүй) Амьсгаадах, хавагнах, чонон хөрвөс зэрэг шинж тэмдэг илэрч болзошгүй.

11.2 Бусад гаж нөлөө

	0.1%-<5%*)	**>0.1%***)	**Тохиолдол тодорхойгүй**
Ходоод гэдэсний талаас	Хоолны дуршил буурах, суулгалт, хэвлийн өвдөлт	Дотор муухайрах, бөөлжих, гэдэс дүүрэх, ам цангах	
Хэт мэдрэгшилт	Тууралт	Экзем, улайлт	Хаван, халууралт, амьсгаадалт
Бусад		Загатнаа	

*) Дээрх үзүүлэлтүүд нь Мукодайн бэлдмэлийн нэгдсэн өгөгдөлд үндэслэсэн болно: шахмал 250мг, шахмал 500мг, Файн мөхлөг, К10, Сироп 2%, Сироп 5%, ДС.

14. ХЭРЭГЛЭЭТЭЙ ХОЛБООТОЙ АНХААРУУЛГА

14.1 Эмийг олгохтой холбоотой анхааруулга

PTP(press-through package) савлагаатай эмийг хэрэглэхийн өмнө савлагаанаас бүрэн салгаж хэрэглэх талаар эмчлүүлэгчдэд зааварчилна. PTP савлагааг санамсаргүй залгисан тохиолдолд түүний хурц ирмэг нь улаан хоолойн салстыг гэмтээж, цоорол үүсгэж болзошгүй бөгөөд улмаар голтын үрэвсэл зэрэг ноцтой хүндрэл үүсэх эрсдэлтэй.

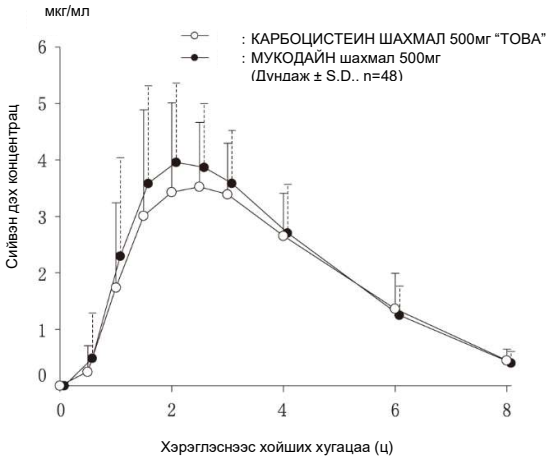
16. ФАРМАКОКИНЕТИК

16.1 Цусан дахь түвшин

16.1.1 Биотэнцэхүйн сорил

КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг "ТОВА"

Эрүүл, насанд хүрсэн эрэгтэйчүүдэд өлөн үед нь КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг "ТОВА" болон МУКОДАЙН шахмал 500мг (Л-Карбоцистеин 500мг-тай тэнцэхүйц) тус бүрээс 1 шахмалыг нэг удаагийн тунгаар уулган, солбицон турших аргаар сийвэн дэх карбоцистеины концентрацийг хэмжсэн. Тогтоогдсон фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд(AUC болон Cmax) дээр статистик боловсруулалт хийсэн. Судалгааны үр дүнд, эдгээр хоёр эм нь log (0,80)-log (1,25) буюу биотэнцэхүйц болох нь батлагдсан.[1)]



Фармакокинетик үзүүлэлт

	Тогтоогдсон үзүүлэлт		Лавлах үзүүлэлт	
	$AUC_{0\rightarrow8}$ (мкг•цаг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (цаг)	$T_{1/2}$ (цаг)
КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг "ТОВА"	15.69±3.36	4.199±1.157	2.51±0.96	1.56±0.28
МУКОДАЙН шахмал 500мг	16.75±3.16	4.725±1.158	2.27±0.87	1.48±0.19

(Дундаж үзүүлэлт ± стандарт хазайлт n=48)

Сийвэнгийн концентрац болон AUC, Cmax зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

17. ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА

17.1 Аюулгүй байдал ба үр нөлөөний талаарх эмнэлзүйн судалгаа

Гуурсан хоолойн багтраа, архаг бронхит, гуурсан хоолой тэлэгдэх эмгэг, уушгины сүрьеэгийн үеийн цэр ховхлолт

17.1.1 Япон Улсад хийгдсэн, давхар нуувар, идэвхтэй болон плацебо хяналттай судалгаа

Архаг бронхит, гуурсан хоолой тэлэгдэх эмгэг, эмфизем, гуурсан хоолойн багтраа, уушгины сүрьеэ зэрэг амьсгалын замын архаг эмгэгтэй, цэр гадагшлуулахад хүндрэлтэй эмчлүүлэгчдэд давхар нуувар хяналттай судалгаа хийсэн. Нэг долоо хоногийн ажиглалтын хугацааны дараа өвчтөнүүдэд карбоцистеин, идэвхтэй харьцуулагч эм болох метилцистеин, эсвэл плацебог 2 долоо хоног дараалан хэрэглүүлсэн. Судалгаанд хамрагдсан 250 эмчлүүлэгчдийн ерөнхий сайжралын хувь(бага зэрэг сайжирсан ба түүнээс дээш сайжрал) Карбоцистеины бүлэгт 72.0% (59/82), Метилцистеиний бүлэгт 64.6% (53/82), Плацебо бүлэгт 48.8% (42/86) байсан. Карбоцистеины бүлэг нь Плацебо бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий сайжрал үзүүлсэн ($p<0.01$). Цэр гадагшлалт сайжирсан хувь нь Карбоцистеины бүлэгт 58.5% (48/82), Метилцистеиний бүлэгт 51.2% (42/82), Плацебо бүлэгт 40.7% (35/86) байсан нь Карбоцистеины бүлгийг Плацебо бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн ач холбогдол бүхий сайжрал үзүүлсэн (**$p<0.01$**). Карбоцистеины бүлгийг Плацебо бүлэгтэй харьцуулахад цэр ялгарах болон ханиалгын давтамж, ханиалгын хүндрэлийн зэрэгт статистикийн ач холбогдол бүхий сайжрал ажиглагдсан ($p<0.05$).

Карбоцистеины бүлэгт гаж нөлөөний тохиолдлын давтамж 12.0% (11/92) байсан ба хамгийн түгээмэл илэрсэн гаж нөлөө нь хоолны дуршил буурах, хэвлий эвгүйрхэх зэрэг ходоод гэдэсний замын шинж тэмдгүүд байв.[2)]

Архаг синуситийн шүүрэл гадагшлуулалт

17.1.2 Япон Улсад хийгдсэн, давхар нуувар, идэвхтэй хяналттай судалгаа

Архаг синуситтай эмчлүүлэгчдэд карбоцистеин болон идэвхтэй харьцуулах эм болгон Л-цистеин этилийн эфир гидрохлоридыг 4 долоо хоногийн турш уулгасан. Шинжилгээнд хамрагдсан 242 эмчлүүлэгчдийн ерөнхий сайжралын эцсийн үнэлгээний үр дүнг доорх хүснэгтэд үзүүлсэн ба энэ нь карбоцистеины үр нөлөөг харуулж байна.

Карбоцистеины бүлэгт гаж нөлөөний тохиолдлын хувь 1.5% (2/134) байсан. Үүнд бөөлжих болон ам цангах шинж тэмдэг тус бүр 1 эмчлүүлэгчдэд ажиглагдсан[3)].

Ерөнхий сайжралын эцсийн үнэлгээ

Эм		Үнэлгээний шалгуур	
		Карбоцистеин	Л-Цистеин этилийн эфир гидрохлорид
Үнэлгээний шалгуур үзүүлэлт	Илэрхий сайжирсан	20.2%[#] (25/124 эмчлүүлэгч)	6.8% (8/118 эмчлүүлэгч)
	Дунд зэрэг буюу түүнээс дээш сайжирсан	53.2%[#] (66/124 эмчлүүлэгч)	32.2% (38/118 эмчлүүлэгч)
	Бага буюу түүнээс дээш сайжирсан	91.1% (113/124 эмчлүүлэгч)	84.7% (100/118 эмчлүүлэгч)

[#)] p<0.01

18. ЭМ СУДЛАЛ

18.1 Үйлдлийн механизм

Карбоцистеин нь амьсгалын замын салстын шүүрлийн найрлагыг зохицуулж, амьсгалын замын салст бүрхэвчийг хэвийн болгох замаар мукоцилиар цэвэрлэгээг сайжруулж, цэр болон хамрын шүүрэл гадагшлалтыг дэмждэг.[4)]

Амьсгалын дээд замын үрэвсэл(фарингит, ларингит), цочмог бронхит, гуурсан хоолойн багтраа, архаг бронхит, гуурсан хоолой тэлэгдэх эмгэг, уушгины сүрьеэгийн үеийн цэр ховхлолт

18.2 Амьсгалын замын салстын найрлагын зохицуулалт

Карбоцистеин нь амьсгалын замын архаг өвчтэй эмчлүүлэгчдийн цэрэн дэх сиалын хүчил болон фукозын харьцааг хэвийн болгосон[5)].

Хүхэрлэг хүчлийн хийн нөлөөгөөр өөрчлөгдсөн сиалын хүчил/фукозыг задлагч болон нийлэгжүүлэгч ферментийн идэвхийг хэвийн болгож, салст үүсэлтийн бүрэлдэхүүн хэсэг болох муцин(Muc-5AC уураг)-ы нийлэгжилтийг дарангуйлсан (харханд).[6)]

18.3 Хундаган эсийн гиперплазийг дарангуйлах

Гистологийн шинжилгээгээр карбоцистеин нь амьсгалын замын архаг өвчтэй эмчлүүлэгчдийн амьсгалын замын салст бүрхэвч дэх хундаган эсийн гиперплазийг дарангуйлдаг болохыг тогтоосон. (Япон Улсаас бусад улсын мэдээлэл).[7)]

Карбоцистеин нь хүхэрлэг хүчлийн хийн нөлөөнд өртсөн хархны загварт амьсгалын замын хундаган эсийн гиперплазийг дарангуйлсан.[8)]

18.4 Амьсгалын замын үрэвслийг дарангуйлах

Карбоцистеин нь хүхэрлэг хүчлийн хийн нөлөөгөөр ихэсдэг амьсгалын зам руу нэвчих үрэвслийн эсийн нэвчдэс(эсийн тоо), идэвхтэй хүчилтөрөгчийн хэмжээ болон эластазын идэвхийг дарангуйлсан(харханд).[8),9)]

fMLP-ээр өдөөгдсөн хүний нейтрофилийн идэвхжлийг мөн дарангуйлсан(*in vitro*).[10)]

18.5 Амьсгалын замын салст бүрхүүлийн үйл ажиллагааг сэргээх

Карбоцистеин нь архаг бронхиттой эмчлүүлэгчдийн гуурсан хоолойн салст бүрхүүлийн хучуур эдийн сормууслаг эсийн нөхөн төлжилтийг дэмжсэн.[11)]

Архаг синуситийн шүүрэл гадагшлуулалт

18.6 Мукоцилиар цэвэрлэгээг сайжруулах

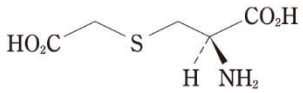
Карбоцистеин нь архаг синуситтай эмчлүүлэгчдийн хамрын дайвар хөндийн мукоцилиар цэвэрлэгээний бууралтыг багасгасан.[12)]

18.7 Хамрын салст бүрхүүлийн хэвийн үйл ажиллагааг сэргээх

Карбоцистеин нь эндотоксины тарилга ба хүхэрлэг хүчлийн хийн нөлөөгөөр үүсгэгдсэн хамрын дайвар хөндийн салст бүрхүүлийн эмгэгийг бууруулж, нөхөн төлжилтийг дэмжсэн(туулайд). [13),14)]

19. ФИЗИК, ХИМИЙН ШИНЖ ЧАНАР

Бүтцийн томьёо:



Худалдааны бус нэршил: L-Карбоцистеин

Химийн нэршил: (2*R)*-2-Амино-3-карбоксиметилсульфанил-пропаны хүчил

Молекулын томьёо: $C_5H_9NO_4S$

Молекул жин:	179.19
Ерөнхий шинж:	L-Карбоцистеин нь цагаан талст нунтаг. Үнэргүй, бага зэрэг хүчиллэг амттай. Усанд сайн уусах ба этанол(95)-д уусахгүй. Шингэрүүлсэн давсны хүчил эсвэл натрийн гидроксидын туршилтын уусмалд уусна.
Хайлах хэм:	Ойролцоогоор 186°C хэм (бүрэн хайлна).

22. САВЛАГАА

КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 250мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10:РТР]
1000 шахмал [10 шахмал x 100:РТР]
1000 шахмал [Чийг шингээгч бүхий савлагаа]

КАРБОЦИСТЕИН ШАХМАЛ 500мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10:РТР]
1000 шахмал [10 шахмал x 100:РТР]
500 шахмал [Чийг шингээгч бүхий савлагаа]

23. ЭШЛЭЛҮҮД

1) Internal data: Bioequivalence study (Tablets 500 mg)
2) Kazuhiko Ito, et al.: The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine. 1980; 57 (4): 1296-1309
3) Shunkichi Baba, et al.: Otologia Fukuoka. 1988; 34 (1): 33-47
4) The 18th revision Japanese Pharmacopoeia explanatory. 2021; C-1415-1418
5) Susumu Yasuoka, et al.: The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy. 1986; 8 (3): 312-320
6) Ishibashi,Y.et al.:Eur.J.Pharmacol.2004;487:7-15
7) Miskovits,G.et al.:Forum.Ser.R.Soc.Med.1982;5:1-3
8) Sueyoshi,S.et al.:Int.Arch.Allergy Immunol.2004;134:273-280
9) Yuji Ishibashi, et al.: The Journal of the Japanese Respiratory Society. 2001; 39: 17-23
10) Ishii,Y.et al.:Eur.J.Pharmacol.2002;449:183-189
11) Masao Ogiwara, et al.: The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy. 1982; 4 (3): 235-244
12) Yuichi Majima, et al.: Practica Otologica Kyoto. 1987; 80: 1313-1319
13) Takuo Maeyama, et al.: Oto-Rhino-Laryngology, Tokyo. 1986; 29: 447-457
14) Yoshihiro Ohashi, et al.: Journal of Otolaryngology of Japan. 1985; 88: 1056-1060

26. МАРКЕТИНГИЙН ЗӨВШӨӨРӨЛ ЭЗЭМШИГЧ, г.м.

26.1 Маркетингийн зөвшөөрөл эзэмшигч

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ Ко., Лтд.
2-11, Шинбаши хороолол, Кадома хот, Осака 571-8580
ЯПОН УЛС