

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РМК төрағасының  
2022 ж. «07» \_\_\_\_\_02\_\_\_\_\_  
№N048062, N048064 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Треконди, 1000 мг, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат

Треконди, 5000 мг, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат

### **2. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Треосульфан

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 құтының ішінде

*белсенді зат* – 1000 мг немесе 5000 мг треосульфан

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Ақ кристалды ұнтақ немесе престелген масса.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

Треконди (треосульфан) флударабинмен біріктірілімде аллогенді гемопоэздік дің жасушаларының (аллоГДЖТ) трансплантациясы алдында кондиционерлеу емінің бір бөлігі ретінде көрсетілген:

\* қатерлі және қатерсіз аурулары бар ересек пациенттерде,

\* қатерлі және қатерсіз аурулары бар бір айдан асқан педиатриялық популяция пациенттерінде.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Треосульфанды тағайындауды аллоГДЖТ -мен жалғасатын кондиционерлеу емін жүргізу тәжірибесі бар дәрігер бақылауы тиіс.

##### **Дозалану режимі**

*Қатерлі ауруы бар ересектер*

Треосульфан флударабинмен бірге тағайындалады.

Ұсынылатын доза және қабылдау графигі:

- Треосульфан дене беткейі ауданының (ДБА) 10 г / м<sup>2</sup> күніне екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде үш күн қатарынан (-4, -3, -2 күндер) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Треосульфанның жалпы дозасы 30 г / м<sup>2</sup> құрайды;
- Флударабин күніне ДБА 30 мг / м<sup>2</sup> қатарынан бес күн бойы 0,5 сағаттық вена ішіне инфузия түрінде (-6, -5, -4, -3, -2 күндер) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг / м<sup>2</sup> құрайды;
- Треосульфанды флударабин алдында -4, -3, -2 (FT10 режимі) күндері енгізу керек.

*Қатерсіз аурулары бар ересектер*

Тресульфан флударабинмен бірге тиотепамен немесе онсыз тағайындалады.

Ұсынылатын доза және қабылдау графигі:

- Тресульфан дене беткейі ауданының (ДБА) 14 г / м<sup>2</sup> күніне екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде қатарынан үш күн бойы (-6, -5, -4 күндері) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Тресульфанның жалпы дозасы 42 г / м<sup>2</sup> құрайды;
- Флударабин күніне ДБА 30 мг / м<sup>2</sup> қатарынан бес күн бойы 0,5 сағаттық вена ішіне инфузия түрінде (-7, -6, -5, -4, -3) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг / м<sup>2</sup> құрайды;
- Тресульфанды флударабин алдында -6, -5, -4 (FT14 режимі) күндері енгізу керек.
- 5 мг / кг Тиотепа күніне екі рет вена ішіне екі инфузия түрінде 2-4 сағат ішінде дің жасушаларын инфузиялау алдындағы екінші күні (0-күн).

### Пациенттердің ерекше топтары

*Егде адамдар*

Егде жастағы популяция топтарының ешқайсысында дозаны түзету қажет емес.

*Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі*

Жеңіл немесе орташа бұзылуларда дозаны түзету талап етілмейді, алайда тресульфан ауыр бұзылулары бар пациенттерге қарсы көрсетілген (4.3 бөлімді қараңыз).

*Балалар*

Тресульфан флударабинмен, тиотепамен (күшейтілген режим; FT10-14ТТ режимі) немесе тиотепасыз (FT10-14 режимі) біріктірілімде тағайындалады.

Ұсынылатын доза және қабылдау графигі:

- Тресульфан дене беткейі ауданының (ДБА) 10–14 г / м<sup>2</sup> күніне екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде артынша үш күн бойы (-6, -5, -4 күндері) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Тресульфанның жалпы дозасы 30-42 г / м<sup>2</sup> құрайды;  
Тресульфан дозасын пациенттің ДБА-ға мынадай түрде бейімдеу керек (5.2 бөлімді қараңыз):

Дене беткейінің ауданы (м <sup>2</sup> )	Тресульфанның дозасы (г / м <sup>2</sup> )
≤ 0.5	10.0
> 0.5 - 1.0 дейін	12.0
> 1.0	14.0

- Флударабин күніне ДБА 30 мг / м<sup>2</sup> қатарынан бес күн бойы 0,5 сағаттық вена ішіне инфузия түрінде (-7, -6, -5, -4, -3) дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күн). Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг / м<sup>2</sup> құрайды;
- Тресульфанды флударабиннің алдында тағайындау керек;
- Тиотеп (қабылдаудың күшейтілген режимі күніне екі рет 5 мг / кг) вена ішіне екі инфузия түрінде енгізілетін 2-4 сағат ішінде дің жасушаларын инфузиялау алдындағы екінші күні (0-күн).

1 айға дейінгі балалардағы тресульфанның қауіпсіздігі мен тиімділігі әлі анықталған жоқ.

### Қолдану тәсілі

*Дәрілік затты пайдаланар алдында немесе оны қолданар алдында қабылдануы қажет сақтық шаралары.*

Тресульфанды қолданған кезде демді ішке тартудан, терімен немесе шырышты қабықпен жанасудан аулақ болу керек. Жүкті қызметкерлер цитоуытты дәрілермен жұмыс істеуден алынып тасталуы тиіс.

Вена ішіне енгізу экстравазацияны болдырмау үшін қауіпсіз түрде жасалуы керек (4.4 бөлімді қараңыз).

Тресульфан екі сағаттық инфузия түрінде вена ішіне енгізуге арналған.

Тресульфанды қалпына келтіру жөніндегі нұсқаулық:

1. Тресульфан түпнұсқалық шыны контейнерде қалпына келтіріледі. Тресульфанның қалпына келтірілген ерітінділерін үлкен көлемдегі шыны құтыға, ПВХ қапқа немесе полиэтилен пакетке біріктіруге болады.

2. Ерігіштік проблемаларын болдырмас үшін еріткішті, натрий хлориді ерітіндісін 4,5 мг/мл (0,45%) 25-30 °С дейін (жоғары емес) қыздырыңыз, мысалы, су моншасының көмегімен.

3. Треосульфан ұнтағын құтының ішкі бетінен сілку арқылы абайлап шығарып тастаңыз. Бұл процедура өте маңызды, өйткені беткейіне жабысқан пудраны ылғалдандыру бітелуге әкеледі. Бұл жағдайда түзілген кесектерді еріту үшін бөтелкені қаттырақ сілкіңіз.

4. Құрамында 1000 мг треосульфан бар Треконди препаратының әрбір құтысын 20 мл алдын ала қыздырылған (максимум 30 °С) натрий хлоридінің 4,5 мг/мл (0,45%) ерітіндісіне сілку арқылы қалпына келтіріңіз.

Құрамында 5000 мг треосульфан бар Треконди препаратының әрбір құтысын 100 мл алдын ала қыздырылған (максимум 30 °С) натрий хлоридінің 4,5 мг/мл (0,45%) ерітіндісіне сілку арқылы қалпына келтіріңіз.

4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлориді ерітіндісін дайындау үшін 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісінің баламалы көлемін және инъекцияға арналған суды араластыруға болады.

Қалпына келтірілген ерітіндінің құрамында 1 мл-ге 50 мг треосульфан бар және мөлдір, түссіз ерітінді сияқты көрінеді.

Қандай да бір шөгінділері бар ерітінділерді қолдануға болмайды.

### 4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа (заттарға) немесе 6.1 бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- бақыланбайтын белсенді инфекциялық ауру.
- қатар жүретін жүрек, өкпе, бауыр және бүйректің ауыр жеткіліксіздігі.
- Фанкони анемиясы және ДНК үзілуін қалпына келуінің басқа да бұзылулары.
- жүктілік және лактация кезеңі (4.6 бөлімді қараңыз).
- тірі вакциналарды бір мезгілде қолдану

### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

#### *Миелосупрессия*

Панцитопениямен жүретін терең миелосупрессия - бұл барлық пациенттерде байқалатын треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінің қажетті емдік әсері. Сондықтан қан түзу жүйесін қалпына келтіруге дейін қан жасушаларының санын жиі бақылау ұсынылады.

Ауыр нейтропения фазалары кезінде (нейтропениялық кезеңнің орташа ұзақтығы ересектерде 14-17,5 күнді және педиатриялық популяциядағы пациенттерде 21-24 күнді құрайды) жұқтыру қаупі артады. Сондықтан профилактикалық немесе эмпирикалық инфекцияға қарсы емдеу (бактериялық, вирустық, зеңдік) туралы мәселені қарастырған жөн. Өсу факторлары (G-CSF, GM-CSF), тромбоциттер және / немесе эритроциттер көрсеткіштерге сәйкес сақталуы керек

#### *Салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер*

Салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер аллоГДЖТ -дан кейін ұзақ уақыт өмір сүрген адамдарда белгілі асқынулар болып табылады. Треосульфан олардың туындауына қаншалықты ықпал ететіні белгісіз. Пациентке қайталанатын қатерлі жаңа түзілімнің ықтимал қаупін түсіндіру керек. Адамдар туралы мәліметтер негізінде, треосульфанды Обырды зерттеу жөніндегі халықаралық агенттік (IARC) адамдар үшін канцероген ретінде жіктеді.

#### *Мукозит*

Ауыз қуысының мукозиті (ауырлықтың жоғары дәрежесін қоса) - аллоГДЖТ -мен жалғасатын тресульфан негізінде кондиционирлеу емінің өте жиі жағымсыз әсері (4.8 бөлімді қараңыз). Мукозиттің профилактика әдістерін (мысалы, жергілікті микробқа қарсы препараттар, қорғағыш бөгеттік құралдар, мұз және ауыз қуысының талапқа сай гигиенасы) қолдану ұсынылады.

#### *Вакциналар*

Аттенуирленген тірі вакциналарды бір мезгілде пайдалану ұсынылмайды.

#### *Фертильділік*

Треосульфан фертильділікті нашарлатуы мүмкін. Сондықтан треосульфанды қабылдаған еркектерге емдеуден кейін 6 айға дейін балалы болмауына, сондай-ақ треосульфан терапиясына байланысты қайтымсыз бедеулік мүмкіндігіне байланысты емдеуге дейін сперманы криоконсервациялау бойынша кеңес алу ұсынылады.

Аналық без функциясының бәсеңдеуі және менопауза симптомдарымен жүретін аменорея әдетте пременопаузадағы пациенттерде кездеседі (4.6 бөлімді қараңыз).

*Педиатриялық популяция*

*Құрысулар*

Треосульфанды флударабинмен немесе циклофосфамидпен емдегеннен кейін бастапқы иммун тапшылығы бар сәбилерде (4 айға дейінгі) құрысулардың пайда болуы туралы жекелеген хабарламалар бар. Сондықтан 4 айға дейінгі сәбилерді неврологиялық жағымсыз реакциялар белгілерінің болуына қатысты бақылау керек. Мұның себебі треосульфан болғанын дәлелдеу мүмкін болмаса да, 1 жасқа дейінгі балаларда алдын-алу үшін клоназепамды қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады.

*Респираторлық, торакальді және көкірек ортасының бұзылыстары.*

Треосульфан негізінде кондиционерлеу емін қабылдаған педиатриялық популяциядағы пациенттерде жас ерекшелігі пен респираторлық уыттылық арасында айтарлықтай байланыс анықталды.

Бір жасқа дейінгі балалар (көбінесе қатерлі ісік емес, әсіресе иммун тапшылығы аурулары) III / IV дәрежеде тыныс алудың уыттылығын бастан кешірді, кондиционерлеу басталғанға дейін болған өкпе инфекцияларына байланысты болуы ықтимал.

*Тері аурулары*

Жөргектік дерматит жас балаларда треосульфанның несеппен шығарылуына байланысты туындауы мүмкін. Сондықтан жөргектерді треосульфан инфузиясынан кейін 6-8 сағат ішінде жиі ауыстырып отыру керек.

*Экстравазация*

Треосульфан тітіркендіргіштерге жатады. Вена ішіне енгізуді қауіпсіз тәсілмен жүргізген жөн. Егер экстравазацияға күдік болса, жалпы қауіпсіздік шараларын қолдану керек. Ешқандай нақты шаралардың ұсынымға дәлелдері жоқ.

#### **4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі**

Жоғары дозалы химиотерапия кезінде треосульфанның өзара әрекеттесуі байқалмады.

In vitro толық зерттеулері треосульфанның плазмадағы жоғары концентрациясы мен СҮР3А4, СҮР2С19 немесе Р-гр субстраттары арасындағы потенциалды өзара әрекеттесуді жоққа шығармады. Сондықтан СҮР3А4, СҮР2С19 немесе Р-гр үшін субстрат болып табылатын емдік индексі тар дәрілік препараттарды (мысалы, дигоксин) треосульфанмен емдеу кезінде тағайындауға болмайды.

Треосульфанның флударабин фармакокинетикасына әсері белгісіз.

#### **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Бала туу жасындағы әйелдер / Еркектер мен әйелдердегі ұрықтануға қарсы құралдар*

Сексуалды белсенді еркектер де, бала туу жасындағы әйелдер де емдеу кезінде және одан кейінгі 6 ай ішінде тиімді контрацептивтерді қолдануы тиіс.

*Жүктілік*

Жүкті әйелдердің треосульфанды қолдануы туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивтік уыттылыққа қатысты жеткіліксіз (5.3 бөлімді қараңыз). Треосульфанды жүктілік кезінде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

*Емшек емізу*

Треосульфан емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Треосульфанмен емдеу кезінде емшек емізуді тоқтату керек.

*Фертильділік*

Треосульфан еркектер мен әйелдердің фертильділігін төмендетуі мүмкін. Еркектер қайтымсыз бедеулік мүмкіндігіне байланысты емдеуден бұрын сперманы криоконсервациялау туралы кеңес алуы керек.

Треосульфанның басқа алкилдеуші кондиционерлеуші агенттері аналық без функциясын және менопаузаға дейінгі әйелдерде менопауза симптомдарымен аменореяны бәсеңдетуі мүмкін екендігі белгілі.

#### **4.7. Көлік құралдары мен механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі**

Треосульфан автомобиль мен механизмдерді басқару қабілетіне орташа әсер етеді. Треосульфанның кейбір жағымсыз реакциялары, мысалы, жүрек айнуы, құсу немесе бас айналуы, бұл функцияларға әсер етуі мүмкін.

#### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

*Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

Терең миелосупрессия / панцитопения кондиционерлеу терапиясының қажетті емдік әсері болып табылады және барлық пациенттерде байқалады. Қан жасушаларының саны әдетте ТГСК-ден кейін қалпына келеді.

аллоГДЖТ -мен жалғасатын треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейін жиі байқалатын жағымсыз реакцияларға (ересектер / педиатриялық популяциядағы пациенттер) инфекциялар (13,1%/11,4%), асқазан-ішек бұзылыстары (жүрек айнуы [39,5%/30,7%], стоматит [36,0%/69,3%]), құсу [43,2%/41,7%], диарея [15,6%/33,0%], іш ауыруы [10,4%/17%), қажу (15,1%/2,3%), фебрильді нейтропения (11,3%/1,1%), ісіну (7,8%/0%), бөртпе (7,2%/12,5%) және аланинтрансаминазаның (АЛТ [5,1%/9,1%]), аспартаттрансаминазаның (АСТ [4,4%/8,0%]), гамма глутамил трансфераза (γGT [3.7%/2.3%]) және билирубиннің (18,8%/5,7%) ұлғаюы кіреді.

*Ересектер*

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялардың жиілігі 5 клиникалық сынақтардан (жалпы алғанда 564 пациентті қоса) алынды, онда треосульфан флударабинмен бірге ересек пациенттерде аллоГДЖТ алдында кондиционерлеу емі ретінде зерттелді. Треосульфан қатарынан 3 күн бойы ДБА 10-14 г/м<sup>2</sup> дозада енгізілді.

Жағымсыз реакциялар төменде жүйелік ағза кластары бойынша және жиілігі бойынша тізілген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), сирек ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10\ 000$ -нан  $< 1/1\ 000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесін төмендету тәртібімен ұсынылған.

*Инфекциялар мен инвазиялар*

*Өте жиі:* инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік)

*Жиі:* сепсис<sup>a</sup>

*Белгісіз:* сепсистік шок<sup>c</sup>

*Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кистаны және полиптерді қоса)*

*Белгісіз:* емдеуге байланысты қайталанатын қатерлі жаңа түзілім

*Қанмен қамтамасыз етудің және лимфа жүйесінің бұзылуы*

*Өте жиі:* миелосупрессия, панцитопения, фебрильді нейтропения

*Иммундық жүйенің тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* аса жоғары сезімталдық

*Зат алмасудың және тамақтанудың бұзылуы*

*Жиі:* тәбеттің төмендеуі

*Жиі емес:* гипергликемия

*Белгісіз:* ацидоз<sup>b</sup>, глюкоза толеранттылықтың бұзылуы, электролиттік теңгерімнің бұзылуы

*Психиатриялық бұзылыстар*

спс (KZ-Kasakh) Trecondi 1 g/5 g powder for solution for infusion

National Version: 02/2022

*Жиі:* ұйқысыздық

*Жиі емес:* сананың шатасу жағдайы

*Белгісіз:* қозу

*Жүйке жүйесінің бұзылысы*

*Жиі:* бас ауыруы, бас айналуы

*Жиі емес:* шеткері сенсорлық нейропатия, бассүйекшілік қан құйылу

*Белгісіз:* энцефалопатия, интракраниальды қан кету, экстрапирамидалық бұзылыс, естен тану, парестезия

*Көрудің бұзылуы*

*Белгісіз:* көздің құрғақтығы

*Жүрек бұзылыстары\**

*Жиі:* жүрек аритмиясы (мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, синустық аритмия)

*Белгісіз:* жүрек тоқтауы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, перикардтық жалқық

*Қантамыр бұзылыстары*

*Жиі:* гипертония, ысыну

*Жиі емес:* гематома, гипотензия

*Белгісіз:* эмболия, қан құйылу

*Респираторлық, торакальді және көкірек ортасының бұзылыстары*

*Жиі:* еңтігу, мұрыннан қан кету

*Жиі емес:* пневмонит, плевралық жалқық, жұтқыншақтың немесе көмейдің қабынуы, жөтел, көмейдегі немесе ауызжұтқыншақтағы ауырсыну, ықылық

*Белгісіз:* ауызжұтқыншақтағы ауырсыну, гипоксия, дисфония

*Асқазан-ішек бұзылыстары*

*Өте жиі:* Соматит / мукозит, диарея, жүрек айнуы, құсу, іш ауыруы

*Жиі:* ауыз қуысының ауыруы, гастрит, диспепсия, іш қату, дисфагия

*Жиі емес:* аузыңыздан қан кету, іш кебуі, өңештің немесе асқазан-ішек жолындағы ауыруы, ауыздың құрғауы

*Белгісіз:* асқазан-ішектен қан кету, нейтропениялық колит, эзофагит, анальді қабыну, ауыз қуысында жара

*Гепатобилиарлық бұзылыстар*

*Жиі емес:* бауырдың венооклюзиялық ауыруы, гепатоуыттылық

*Белгісіз:* бауыр жеткіліксіздігі, гепатомегалия, бауырдың ауыруы

*Тері және тері асты шелінің аурулары*

*Жиі:* макулопапулезді бөртпе, пурпура, эритема, алақан-табан эритродизестезия синдромы, қышыну, алопеция

*Жиі емес:* көп формалы эритема, безеулі дерматит, бөртпе, гипергидроз

*Белгісіз:* жайылған эритема, дерматит, некроз немесе терінің ойық жарасы, терінің гиперпигментациясы<sup>d</sup>, терінің құрғауы

*Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* қол-аяқтың ауыруы, арқаның ауыруы, сүйектің ауыруы, артралгия, миалгия

*Белгісіз:* бұлшықет әлсіздігі

*Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* бүйректің жедел зақымдануы, гематурия

*Белгісіз:* бүйрек жеткіліксіздігі, цистит<sup>e</sup>, дизурия

*Жалпы бұзылыстар мен енгізу орнындағы жағдайлар*

*Өте жиі:* астениялық жағдайлар (қажу, астения, сылбырлық)

*Жиі:* ісіну, гипертермия<sup>e</sup>, қалтырау

*Жиі емес:* кеудедегі жүректен тыс ауыру, ауырсыну

*Белгісіз:* инъекция орнындағы реакция, суықты сезіну

*Зерттеулер*

*Өте жиі:* қандағы билирубиннің жоғарылауы

*Жиі:* трансаминазаның (АЛТ / АСТ),  $\gamma$ GT, қандағы сілтілік фосфатазаның, С-реактивті ақуыздың ұлғаюы, салмақтың төмендеуі, салмақтың ұлғаюы

*Белгісіз:* қандағы креатининнің жоғарылауы, қандағы лактатдегидрогеназаның (ЛДГ) жоғарылауы.

<sup>a</sup> 3 немесе 4 дәрежедегі нейтропениямен клиникалық немесе микробиологиялық тұрғыдан расталған инфекция (нейтрофилдердің абсолюттік саны [НАС]  $<1,0 \times 10^9 / л$ ) және сепсис

<sup>b</sup> Ацидоз плазмадағы тресульфанның активациясы / ыдырауы нәтижесінде метансульфон қышқылының босап шығуы салдары болуы мүмкін.

<sup>c</sup> Оқиғалар туралы есептер ( $> 2$ ) басқа көздерден алынған тресульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейін

<sup>d</sup> Қола тәрізді пигментация

<sup>e</sup> Нейтропения болмаған кездегі қызба, нейтропения НАС  $<1,0 \times 10^9/л$  ретінде анықталған кезде

### *Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

#### *Инфекциялар*

Инфекцияларды жалпы жұқтыру 13,1% (74/564) құрады. Ең көп таралған түрі өкпе инфекциясы болды (12/74 [16,2%]). Патогендерге бактериялар (мысалы, Staphylococcus, Enterococcus, Corynebacterium), вирустар (мысалы, цитомегаловирус [CMV], Эпштейн-Барр вирусы [EBV], герпес), сондай-ақ зәңдер (мысалы, Candida) кірді. Инфекциялану деңгейі күніне  $10 г / м^2$  тресульфанды дозалау режимін алған пациенттерде -4-тен -2 күнге дейін (7,7%) ең төмен болды.

*Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кистаны және полиптерді қоса)* 564 ересек пациенттің бірінде (0,2%) екінші қатерлі жаңа түзілім (кеуде обыры) дамыды. Басқа зерттеушілер тресульфан негізіндегі кондиционерлеу терапиясынан кейін қайталанатын қатерлі жаңа түзілімдердің тағы бірнеше жағдайлары туралы хабарлады. Ірі ісіктері бар пациенттерде пероральді тресульфанның жалпы қабылданған дозаларымен ұзақ емдеуден кейін жедел миелоидты лейкоз 553 пациенттің 1,4%-ында байқалды.

#### *Қан және лимфа жүйесінің бұзылуы*

564 ересек пациенттің 67-інде қанмен қамтамасыз етудің бұзылуы байқалды (11,9%). Ең жиі жағымсыз реакция фебрильді нейтропения болды (11,3%). Көрініс табудың ең аз жиілігі күніне  $10 г/м^2$ , күніне -4-тен -2-ге дейін (4,1%) дозада байқалды. Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25% / 75% перцентиль)  $10 г/м^2$  тресульфан дозасы кезінде 14 (12, 20) күнді және  $14 г/м^2$  тресульфан дозасы кезінде 17,5 (14, 21) күнді құрады.

#### *Жүрек бұзылыстары*

Жүрек бұзылыстары 25 пациентте байқалды (4,4%). Ең жиі жағымсыз реакциялар жүрек аритмиясы, мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы (1,2%), синустық тахикардия (0,9%), суправентрикулярлық тахикардия (0,4%) және қарыншалық экстрасистолия (0,4%) болды. Жүрек тоқтауының, жүрек жеткіліксіздігінің және миокард инфарктісінің жекелеген оқиғалары байқалды. Жүрек бұзылысының ең төменгі жиілігі -4-тен -2-ге дейін (2,7%) күндері күніне  $10 г / м^2$  дозада байқалды.

#### *Асқазан-ішек бұзылыстары*

Асқазан-ішек бұзылыстары 383 пациентте (62,5%) байқалды. Ең жиі жағымсыз реакциялар жүрек айнуы (38,5%), стоматит (36,4%), құсу (22,5%), диарея (15,2%) және іш ауыруы (10,6%) болды. Мұндай жағымсыз реакциялардың ең аз жиілігі күніне  $10 г/м^2$  дозада байқалды, -4 - тен -2 (тіісінше 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% және 6,7%) күндері.

#### *Гепатобилиарлық бұзылулар*

Бауырдың венооклюзиялық аурудың (БВА) жалпы жиілігі 0,9% (5/564) құрады. БВА тресульфанның дозасы күніне  $14 г/м^2$  болғанда ғана байқалды. Бірде-бір оқиға өлімге немесе өмірге қауіп төндірмеді.

#### *Педиатриялық популяция*

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялар (жалпы алғанда 88 пациентті қоса; орташа жасы 8 жыл [диапазоны 0-17 жыл]) екі клиникалық сынақ нәтижесінде алынды, онда тресульфан флударабинмен (және негізінен тиотепа препаратын толықтырумен) біріктірілімде

қатерлі немесе қатерсіз аурулары бар педиатриялық популяция пациенттерінде аллоГДЖТ алдында кондиционерлеу емі ретінде қолданылды. Треосульфат қатарынан үш күн бойы ДБА 10-14 г/м<sup>2</sup> дозада енгізілді.

Жағымсыз реакциялар төменде жүйелік ағза кластары бойынша және жиілігі бойынша тізілген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $<1/10$ -ға дейін), сирек ( $\geq 1/1000$ -нан  $<1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10\ 000$ -нан  $<1/1\ 000$ -ға дейін), өте сирек ( $<1/10\ 000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесін төмендету тәртібімен ұсынылған.

*Инфекциялар мен инвазиялар\**

*Өте жиі:* Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зендік)

*Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кистаны және полиптерді қоса)\**

*Белгісіз:* емдеуге байланысты екінші қатерлі жаңа түзілім<sup>a</sup>

*Қан және лимфа жүйесінің бұзылуы\**

*Өте жиі:* миелосупрессия, панцитопения

*Белгісіз:* фебрильді нейтропения

*Зат алмасудың және тамақтанудың бұзылуы*

*Белгісіз:* алкалоз, электролит теңгерімінің бұзылуы, гипомагнемия

*Жүйке жүйесінің бұзылысы\**

*Белгісіз:* бас ауыруы, парестезия, құрысулар

*Көру бұзылыстары*

*Белгісіз:* конъюнктивіге қан құйылу, көздің құрғауы

*Қантамыр бұзылыстары*

*Белгісіз:* капиллярлардың ағып кету синдромы, артериялық гипертензия, гипотензия

*Респираторлық, торакальді және көкірек ортасының бұзылыстары.*

*Жиі:* орофарингеальді ауырсыну, мұрыннан қан кету

*Белгісіз:* гипоксия

*Асқазан-ішек бұзылыстары\**

*Өте жиі:* стоматит / мукозит, диарея, жүрек айнуы, құсу, іш ауыруы

*Жиі:* дисфагия, ауыз қуысының ауыруы

*Белгісіз:* нейтропениялық колит, диспепсия, проктит, асқазан-ішек ауыруы, іш қату

*Гепатобилиарлық бұзылулар*

*Белгісіз:* бауырдың венооклюзиялық ауруы, гепатомегалия, гепатоуыттылық

*Тері және тері асты шелінің аурулары*

*Өте жиі:* терінің қышуы

*Жиі:* эксфолиативті дерматит, макулопапулярлы бөртпе, бөртпе, эритема, есекжем, терінің ауыруы, терінің гиперпигментациясы<sup>b</sup>, алопеция

*Белгісіз:* терінің ойық жарасы, көп формалы эритема, есекжем, буллезді дерматит, безеулі дерматит, алақан-табан эритродизестезия синдромы, жөргектік дерматит<sup>a</sup>

*Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін тарапынан*

*Белгісіз:* яқ-қолдың ауырсынуы

*Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар*

*Белгісіз:* бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялық емес цистит,

*Ұрпақ өрбіту жүйесі тарапынан және сүт безінің бұзылуы*

*Белгісіз:* ұма эритемасы

*Жалпы бұзылыстар мен енгізу орнындағы жағдайлар*

*Өте жиі:* гипертермия<sup>c</sup>

*Белгісіз:* қалтырау, шаршау, ауырсыну

*Зерттеулер*

*Жиі:* АЛТ / АСТ деңгейінің жоғарылауы, билирубин деңгейінің жоғарылауы

*Белгісіз:*  $\gamma$ GT деңгейінің жоғарылауы, С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы

\* Толық бөлімдерді төменде қараңыз



<sup>a</sup> Оқиғалар туралы есептер (> 1 басқа көздерден алынған тресульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейін

<sup>b</sup> Қола түсті пигментация

<sup>c</sup> Нейтропения болмаған кездегі қызба, нейтропения НАС <1,0 x 10<sup>9</sup>/л ретінде анықталған кезде

### *Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

#### **Инфекциялар**

Педиатриялық популяциядағы 88 пациентте инфекциялардың пайда болуының жалпы жиілігі 11,1%-ды (10/88) құрады және осылайша ересектердегі инфекциямен салыстыруға болады. Жас балалармен салыстырғанда жиілік 12-17 жас аралығындағы балалар тобында жоғары болды (6/35 [17,1%]) (4/53 [7,5%]).

*Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кистаны және полиптерді қоса)*

Екінші қатерлі жаңа түзілімнің бір жағдайы (миелодисплазиялық синдром) балада тресульфан негізіндегі орақ жасушалы анемияны емдегеннен кейін шамамен 12 айдан соң тіркелді.

Басқа зерттеушілер тресульфан негізіндегі кондиционерлеу терапиясынан кейін екінші қатерлі жаңа түзілімнің бес жағдайы (миелодиспластикалық синдром, жедел лимфобластикалық лейкемия, Юинг саркомасы) туралы хабарлады. Педиатриялық популяцияның барлық бес пациенті аллоГДЖТ -ны бастапқы иммун тапшылығынан, яғни неоплазия қаупі жоғары аурулардан алды.

*Қан және лимфа жүйесінің бұзылуы*

Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25% / 75% перцентиль) қатерлі аурулары бар педиатриялық популяция пациенттерінде 21 (16, 26) күнді және қатерсіз аурулары бар пациенттерде 24 (17, 26) күнді құрады.

*Жүйке жүйесінің бұзылысы*

Энцефалит инфекциясына байланысты құрысулар педиатриялық популяциядағы 88 пациенттің бірінде тіркелді. Зерттеуші бастаған алғашқы иммун тапшылығы бар балалардың қатысуымен жүргізілген зерттеу есебінде тресульфан негізіндегі кондиционерлеу емінің басқа сызбаларынан кейін пайда болған құрысулардың төрт жағдайы көрсетілген (4.4 бөлімді қараңыз).

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

## **4.9. Артық дозалануы**

*Симптомдары:*

Тресульфанның негізгі уытты әсері - терең миелоабляция және панцитопения. Одан өзге, ацидоз, тері уыттылығы, жүрек айнуы, құсу және гастрит туындауы мүмкін. Гемопозддік дін жасушаларының трансплантациясы болмаған кезде тресульфанның ұсынылатын дозасы артық дозалануды білдіретін болады.

*Емі:*

Тресульфанның артық дозалануы кезінде спецификалық антидот белгісіз. Гематологиялық статусты мұқият бақылау және медициналық көрсеткіштерге сәйкес қуатты демеу шараларын қабылдау қажет.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

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

*Әсер ету механизмі*

Треосульфан гематопозддік ізашар жасушаларға қатысты цитоуытты белсенділігі бар бифункционалды алкилдеуші агенттің ізашар дәрісі болып табылады. Треосульфанның белсенділігі аралық моноэпоксид пен L-диэпоксибутанға өздігінен айналуымен байланысты (5.2 бөлімді қараңыз).

Эпоксидтер дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) алкилатты нуклеофильді орталықтарын түзеді және дің жасушаларының тозуына және ісікке қарсы әсерлерге жауапты деп есептелетін ДНҚ-ның айқаспалы байланысын индукциялауға қабілетті.

## **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

Треосульфан - бұл физиологиялық жағдайда (рН 7,4; 37 °С) аралық моноэпоксидке және жартылай ыдырау кезеңі 2,2 сағат L-диэпоксибутанға өздігінен айналатын ізашар дәрі.

*Абсорбциясы*

Вена ішіне енгізгеннен кейін плазмадағы ең жоғары деңгейге инфузия соңында қол жеткізіледі.

Ересек пациенттерде плазмадағы ең жоғары деңгейлер (орташа ± стандартты ауытқу)

тресульфанның 2 сағаттық вена ішіне инфузиясынан кейін 10, 12 немесе 14 г/м<sup>2</sup> тиісінше 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл және 494 ± 126 мкг/мл құрады.

*Таралуы*

Треосульфан организмде тез таралады; алайда оның гематоэнцефалдық бөгетінен өтуі өте шектеулі (5.3 бөлімді қараңыз). Ересек пациенттерде таралу көлемі шамамен 20-30 литрді құрайды. Ұсынылған күнделікті емдеу кезінде үш күн қатарынан дозаның ешқандай жинақталуы байқалмады.

Треосульфан плазма ақуыздарымен байланыспайды.

*Биотрансформациясы*

Физиологиялық жағдайларда (рН 7,4, температура 37 °С) фармакологиялық белсенді емес тресульфан өздігінен (ферментативті емес) белсенді аралық моноэпоксидке (S, S-EBDM = (2S, 3S) -1,2-эпоксибутан-3, 4-диол-4-метансульфонат) және соңында L-диэпоксибутанға (S, S-DEB = (2S, 3S) -1,2: 3,4-диэпоксибутан) айналады.

100 мкм дейінгі концентрацияларда тресульфан *in vitro* CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 немесе 3A4 белсенділігіне біржақты әсер етпейді. Сондықтан тресульфанның CYP450-делдалдық потенциалды өзара әрекеттесуіне *in vivo* қатысуы немесе ықпал етуі екіталай.

*Шығарылуы*

Треосульфанның қан плазмасындағы концентрациясы экспоненциалді түрде төмендейді және екі компонентті модельге бейімделген бірінші тәртіптегі шығару процесінде жақсы сипатталады.

Вена ішіне енгізілетін тресульфанның жартылай шығарылуының соңғы кезеңі (T<sub>1/2β</sub>) (47 г/м<sup>2</sup> дейін) шамамен 2 сағатты құрайды. Треосульфан дозасының шамамен 25-40% өзгермеген түрде несеппен 24 сағат ішінде шығарылады, оның шамамен 90%-ы қабылдағаннан кейін алғашқы 6 сағат ішінде шығарылады.

*Дозаға тәуелділігі/ дозаға тәуелсіздігі*

Треосульфан дозасына байланысты қисық астындағы ауданды (AUC<sub>0-∞</sub>) регрессиялық талдау дозаға тәуелді корреляцияны көрсетті.

*Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі*

Ауыр бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде тресульфанды фармакокинетикалық зерттеу жүргізілмеген, өйткені мұндай пациенттер әдетте аллоГДЖТ -дан шығарылады. Треосульфанның шамамен 25-40%-ы несеппен шығарылады; алайда бүйрек функциясының тресульфанның бүйрек клиренсіне әсері байқалмады.

### *Педиатриялық популяция*

Жай ғана ДБА негізінде дозаны есептеу жасөспірімдерге немесе ересектерге қарағанда кішкентай балалар мен ДБА төмен сәбилерге айтарлықтай жоғары әсер (AUC) етеді. Сондықтан педиатриялық популяциядағы пациенттерде тресульфанды дозалау ДБА-ға бейімделуі тиіс (4.2 бөлімді қараңыз). Тресульфанның орташа соңғы жартылай шығарылу кезеңі әр түрлі жас топтары арасында салыстырылды және 1,3-тен 1,6 сағатқа дейін болды

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Алкилдеуші әсер ету механизмінің арқасында тресульфан канцерогендік потенциалы бар гендік уытты қосылыс ретінде сипатталады. Жануарларда репродуктивті жүйе мен даму үшін тресульфанның уыттылығы бойынша спецификалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, егеуқұйрықтардың созылмалы уыттылығын сынау кезінде сперматогенез және аналық без функциясы айтарлықтай бұзылды. Жарияланған әдеби мәліметтерде еркек және ұрғашы тышқандардағы тресульфанның гонадоуыттылық туралы препубертатты және пубертатты жас туралы хабарланды.

Тышқандар мен егеуқұйрықтарды L-диэпоксибутанмен (тресульфанның алкилдеуші трансформациясының өнімі) емдеу туралы жарияланған деректер фертильділіктің, аналық бездердің және сперматозоидтардың дамуының бұзылуын анықтады

#### *Жас жануарлардағы зерттеулер*

Жас егеуқұйрықтардағы уыттылық бойынша зерттеулерде тресульфан физикалық дамудың шамалы кідірісін және ұрғашыларында қынап ашылуының аздап кідіруін тудырды. Егеуқұйрықтарда тресульфанның гематозцефалдық бөгеті арқылы өте төмен енуі байқалды. Тресульфанның ми тініндегі концентрациясы плазмаға қарағанда 95-98% төмен болды. Алайда, жас ересек дараларымен салыстырғанда жас егеуқұйрықтардың ми тініне шамамен 3 есе жоғары әсер анықталды.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

Жоқ

### **6.2. Үйлесімсіздік**

Үйлесімділік бойынша зерттеулер болмаған жағдайда осы дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

### **6.3. Жарамдылық мерзімі**

2 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**

Түссіз шыныдан (I типті, ЕФ/АҚШФ) жасалып, алюминий қаусырмалы және қорғағыш «flip-off» пластик қақпағы бар хлорбутил резеңке тығындармен тығындалған құтыларға 1000 мл немесе 5000 мл препараттан салынған.

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

### **6.6 Препаратты жою немесе онымен жұмыс істеу кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Барлық цитоуытты заттар сияқты, тресульфанды қолданған кезде де тиісті сақтық шараларын сақтау керек.

Дайындықтан өткен персонал дәрілік препаратты қалпына келтіру процедурасын жүргізуі тиіс. Треосульфанды қолданған кезде демді ішке тартудан, терімен немесе шырышты қабықпен жанасудан аулақ болу керек (бір реттік қорғағыш қолғаптарды, көзілдіріктерді, халат пен масканы қолдану ұсынылады). Денеге тиген кезде сабынды сумен мұқият жуу, көзді 9 мг/мл (0,9%) натрий хлоридінің ерітіндісімен жуу қажет. Мүмкіндігінше, ламинарлық ағынмен жабдықталған, сұйықтықты өткізбейтін бір реттік үлбірмен жабдықталған арнайы қауіпсіз тақтайда жұмыс істеу ұсынылады. Цитоуытты дәрілік препараттарды қалпына келтіру үшін қолданылатын заттарды (шприцтер, инелер және т.б.) утилизациялау кезінде тиісті сақтық шараларын сақтау керек. Люэр фитингтерін барлық шприцтер мен жинақтарға қолданыңыз. Қысымды және аэрозольдің ықтимал түзілуін азайту үшін үлкен саңылаулы инелер ұсынылады. Соңғысын желдеткіш иненің көмегімен де азайтуға болады.

Жүкті қызметкерлер цитоуытты заттармен жұмыс істемеуі тиіс.

Треосульфан мутагенді және канцерогенді әсерге ие. Дәрілік препараттың қалдықтары, сондай-ақ қалпына келтіру және енгізу үшін пайдаланылған барлық материалдар қауіпті қалдықтарды утилизациялауға қатысты қолданыстағы заңнамаға сәйкес ісікке қарсы агенттерге қолданылатын стандартты процедураларға сәйкес утилизациялануы тиіс.

### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Тел.: +49 4103 8006-100

Факс: +49 4103 8006-100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### **7.1. ТКҰ УӘКІЛЕТТІ ӨКІЛ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55 кеңсе,

тел/факс: +7273962037, email: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

### **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ/ҚАЙТА ТІРКЕУ КҮНІ**

Алғашқы тіркелген күні: 07.02.2023

Соңғы қайта тіркелген күні:

### **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

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