

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті»  
РММ төрағасының  
2023 ж. «14» \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_  
№N069828, N069829 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 бөлімінен қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Ақ кристалды ұнтақ немесе сығымдалған масса.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

Треконди (треосульфан) флударабинмен біріктірілімде гемопозддік дің жасушаларын аллогенді трансплантациялау (аллоГДЖТ) алдында кондиционерлеу режимдерінің компоненті ретінде көрсетілген:

- қатерлі және қатерсіз ауруларға шалдыққан ересек пациенттерде,
- қатерлі және қатерсіз ауруларға шалдыққан бір айдан асқан бала жастағы пациенттерде.

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

Треосульфанды енгізу кейіннен аллоГДЖТ-мен кондиционерлеу жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі керек.

#### **Дозалау режимі**

*Қатерлі ауруларға шалдыққан ересек пациенттер*

Треосульфан флударабинмен біріктірілімде тағайындалады.

Ұсынылатын дозалар мен қолдану схемалары:

- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан үш күн бойы (-4, -3, -2 күндері) екі сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне дене беткейінің ауданына (ДБА) 10 г/м<sup>2</sup> дозадағы тресульфан. Тресульфанның жалпы дозасы 30 г/м<sup>2</sup> құрайды;
- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан бес күн бойы (-6, -5, -4, -3, -2 күндері) жарты сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне ДБА 30 мг/м<sup>2</sup> дозадағы флударабин. Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг/м<sup>2</sup> құрайды;
- -4, -3, -2 күндері тресульфанды флударабинге дейін енгізу керек (FT 10 режимі).

*Қатерсіз ауруларға шалдыққан ересек пациенттер*

Тресульфан флударабинмен және тиотепамен немесе тиотепасыз біріктірілімде тағайындалады.

Ұсынылатын дозалар мен қолдану схемалары:

- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан үш күн бойы (-6, -5, -4 күндер) екі сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне ДБА 14 г/м<sup>2</sup> дозадағы тресульфан. Тресульфанның жалпы дозасы 42 г/м<sup>2</sup> құрайды;
- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан бес күн бойы (-7, -6, -5, -4, -3 күндері) жарты сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне ДБА 30 мг/м<sup>2</sup> дозадағы флударабин. Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг/м<sup>2</sup> құрайды;
- -6, -5, -4 күндері тресульфанды флударабинге дейін енгізу керек (FT14 режимі).
- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) -2-ші күні 2–4 сағат ішінде екі вена ішіне инфузия түріндегі күніне екі рет кг дене салмағына 5 мг дозадағы тиотепа.

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Бүйрек және бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бауыр немесе бүйрек функциясы жеңіл немесе орташа дәрежеде бұзылған жағдайда дозаны түзету талап етілмейді, алайда бауыр немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылуларына шалдыққан пациенттерде тресульфанды қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

*Қатерлі және қатерсіз ауруларға шалдыққан бала жастағы пациенттер*

Тресульфан флударабинмен және тиотепамен (күшейтілген режим; FT<sub>10-14</sub>ТТ режимі) немесе тиотепасыз (FT<sub>10-14</sub> режимі) біріктірілімде тағайындалады.

Ұсынылатын дозалар мен қолдану схемалары:

- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан үш күн бойы (-6, -5, -4 күндер) екі сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне ДБА 10–14 г/м<sup>2</sup> дозадағы тресульфан. Тресульфанның жалпы дозасы 30–42 г/м<sup>2</sup> құрайды;
- Тресульфан дозасын пациенттің дене беткейінің ауданына келесідей бейімдеу керек (5.2 бөлімін қараңыз):

Дене беткейінің ауданы (м <sup>2</sup> )	Тресульфан дозасы (г/м <sup>2</sup> )
< 0.4	10.0
≥ 0.4-тен < 0.9-ға дейін	12.0
≥ 0.9	14.0

- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) қатарынан бес күн бойы (-7, -6, -5, -4, -3 күндері) жарты сағаттық вена ішіне инфузия түріндегі күніне ДБА 30 мг/м<sup>2</sup> дозадағы флударабин. Флударабиннің жалпы дозасы 150 мг/м<sup>2</sup> құрайды;
- -6, -5, -4 күндері тресульфанды флударабинге дейін енгізу керек.
- Дің жасушаларын инфузиялау алдында (0 күні) -2-ші күні 2–4 сағат ішінде екі вена ішіне инфузия түріндегі тиотепа (күшейтілген режим - күніне екі рет кг дене салмағына 5 мг дозада).

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

### **Қолдану тәсілі**

Тресульфан екі сағаттық инфузия түрінде вена ішіне енгізуге арналған.

*Дәрілік препаратпен жұмысты бастамас бұрын және она енгізер алдында қабылдануы тиіс сақтандыру шаралары*

Тресульфанмен жұмыс істегенде препаратты деммен ішке тартудан, оның теріге немесе шырышты қабықтарға тигізуден аулақ болу керек. Жүкті персонал цитоуытты заттармен жұмыс істеуге жіберілмеуі тиіс.

Экстравазацияны болдырмау мақсатында вена ішіне енгізу қауіпсіз әдістермен жүргізілуі керек (4.4 бөлімін қараңыз).

*Дәрілік препаратты еріту (қалпына келтіру) жөніндегі нұсқаулықтар:*

1. Лиофилизатты өз құтысында еріту (қалпына келтіру) керек. Содан кейін қалпына келтірілген тресульфанның ерітінділерін сыйымдылығы үлкен басқа құтыда немесе ПВХ немесе полиэтиленнен жасалған контейнерде біріктіруге болады.
2. Лиофилизаттың ерігіштігіне қатысты мәселелерді болдырмау мақсатында еріткішті 25–30 °С-ге дейін (асырмай), мысалы, су моншасының көмегімен қыздыру керек. Натрий хлоридінің 4.5 мг/мл ерітіндісі препаратқа арналған еріткіш (0.45%) болып табылады.
3. Еріткішті қоспас бұрын, лиофилизаттың құтының ішкі беткейінен бөлінуіне қол жеткізу үшін құтының ішіндегісін сілкі керек. Бұл процедура өте маңызды, себебі құтының ішкі беткейіне жабысып қалған лиофилизатқа еріткіш қосу кесектердің түзілуіне әкеледі. Кесектер пайда болған жағдайда оларды құтыны қатты сілкі арқылы еріту керек.
4. Ішінде 1000 мг тресульфан бар әрбір Треконди құтысын 20 мл алдын ала қыздырылған (максимум 30°C) натрий хлориді 4.5 мг/мл (0.45%) ерітіндісінде құтыны сілкі арқылы қалпына келтіріледі. Ішінде 5000 мг тресульфан бар әрбір Треконди құтысын 100 мл алдын ала қыздырылған (максимум 30°C) натрий хлориді 4.5 мг/мл (0.45%) ерітіндісінде құтыны сілкі арқылы қалпына келтіріледі.
5. 4.5 мг/мл (0.45%) натрий хлориді ерітіндісін дайындау үшін 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісі мен инъекцияға арналған судың тең көлемі араластырылады.
6. 1 мл қалпына келтірілген ерітіндінің құрамында 50 мг тресульфан бар. Қалпына келтірілген ерітінді мөлдір, түссіз ерітінді болып табылады. Құрамында қандай да бір шөгіндісі бар ерітіндіні қолдануға болмайды.

*Жұмыс істеу кезіндегі ерекше сақтық шаралары*

Треосульфанмен жұмыс істеу кезінде цитоуытты препараттармен жұмыс істеу кезінде талап етілетін барлық сақтық шаралары сақталуы керек.

Дәрілік препараттың қалпына келтірілген ерітіндісін дайындауды арнайы оқып-үйренген персонал жүзеге асыруы тиіс. Треосульфанмен жұмыс істегенде препаратты деммен ішке тартудан, оның теріге немесе шырышты қабықтарға тигізуден аулақ болу керек (бір рет қолданылатын қорғаныш қолғаптарын, көзілдірікті, халат пен бетпердені қолдану ұсынылады). Препарат теріге және шырышты қабықтарға тиген жағдайда терінің тиісті жерлерін сабынды сумен мұқият жуып, көзді 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісімен жуып-шаю қажет. Ламинарлы ауа ағынымен, сұйықтықты өткізбейтін сіңіргіш бір реттік үлбірмен жабдықталған, арнайы қауіпсіз жұмыс орнында жұмыстарды жүзеге асыру ұсынылады. Цитоуытты дәрілік препараттардың (шприцтер, инелер және т.б.) қалпына келтірілген ерітінділерін дайындау үшін пайдаланылған материалдарды утилизациялау кезінде тиісті сақтық шараларын сақтау қажет. Луер-лок типті қосқыштары бар шприцтер мен құрылғыларды пайдалану керек. Қысымды мейлінше азайту және аэрозольдердің ықтимал пайда болуын болдырмау үшін диаметрі үлкен инелерді қолдану ұсынылады. Қысымды желдетілетін инелерді қолдану арқылы да төмендетуге болады.

Жүкті персонал цитоуытты заттармен жұмыс істеуге жіберілмеуі тиіс.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- белсенді бақыланбайтын инфекциялық аурулар
- қатарлас жүретін жүректің, өкпенің, бауырдың және бүйректің ауыр жеткіліксіздігі
- Фанкони анемиясы және ДНҚ үзілуін қалпына келтірудің басқа бұзылыстары
- жүктілік (4.6 бөлімін қараңыз)
- тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

##### *Миелосупрессия*

Панцитопениямен терең миелосупрессия барлық пациенттерде байқалатын треосульфанға негізделген кондиционерлеу режимдерінің қажетті емдік әсері болып табылады. Сондықтан қан түзу жүйесін қалпына келтіргенге дейін қанның суретін жиі бақылау ұсынылады.

Ауыр нейтропения кезеңдерінде (нейтропения кезеңінің орташа ұзақтығы ересектерде 14–17.5 күнді және балаларда 20–22 күнді құрайды) инфекция қаупі артады. Сондықтан профилактикалық немесе эмпирикалық инфекцияға қарсы (бактерияға қарсы, вирусқа қарсы, зеңге қарсы) емдеу мүмкіндігін қарастырған жөн. Көрсетілімдер бар болған кезде колония стимуляциялайтын факторларды қолдану (Г–КСФ, ГМ–КСФ) керек, тромбоциттерді және/немесе эритроциттерді құю керек.

##### *Салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер*

Салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер аллоГДЖТ бастан өткерген адамдардағы белгілі кеш асқыну болып табылады. Треосульфанның олардың пайда болуына қаншалықты ықпал ететіні белгісіз. Пациенттерге салдарлы қатерлі жаңа түзілімдердің ықтимал даму

қауіпін түсіндіру керек. Препаратты адамдарда қолдану кезінде алынған деректерге сүйене отырып, Халықаралық обырды зерттеу жөніндегі агенттігі (IARC) треосульфанды адам үшін канцероген ретінде жіктеді.

#### *Мукозит*

Ауыз қуысының мукозиті (жоғары ауырлық дәрежесін қоса) - бұл треосульфан негізіндегі кейінгі аллоГДЖТ-мен кондиционерлеу режимдерінің өте жиі кездесетін жағымсыз реакциясы болып табылады (4.8 бөлімін қараңыз). Мукозиттің профилактикасын (мысалы, жергілікті микробқа қарсы препараттарды, қорғаныш тосқауыл дәрілерін, мұзды қолдану және ауыз қуысының талапқа сай гигиенасын сақтау).

#### *Вакциналар*

Тірі аттенуирленген вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау ұсынылмайды.

#### *Фертильділік*

Треосульфан фертильділіктің төмендеуіне ықпал етуі мүмкін. Сондықтан треосульфан қабылдаған ер адамдарға ем барысында және емнен кейін 6 айға дейінгі мерзімде қорғалмаған жыныстық қатынастан бас тартуға, сондай-ақ треосульфанмен жүргізілген емнің салдарынан қайтымсыз бедеуліктің даму ықтималдығына байланысты емдеу басталғанға дейін шәуһетті криоконсервациялау бойынша кеңесу ұсынылады.

Пременопаузадағы пациенттерде аналық бездер функциясының тежелуі және менопауза симптомдары бар аменорея жиі дамиды (4.6 бөлімін қараңыз).

#### *Балалар*

##### *Құрысулар*

Флударабинмен немесе циклофосфамидпен біріктірілімдегі треосульфанмен кондиционерлеуден кейін біріншілік имунтапшылығы бар сәбилерде (4 айға дейінгі жастағы) құрысулардың пайда болуы туралы жекелеген хабарламалар бар. Сондықтан жасы 4 айға толмаған сәбилердің жағдайын жүйке жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялардың белгілердің бар болуы тұрғысынан бақылау керек. Құрысулардың себебі треосульфан болып табылғаны дәлелденбесе де, 1 жасқа дейінгі балаларда құрысулардың профилактикасы үшін клоназепамды қолдану мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін.

*Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулары*  
Треосульфан негізіндегі кондиционерлеу алған бала жасындағы пациенттерде жасы пен респираторлық уыттылық арасында айтарлықтай байланыс анықталды.

Бір жасқа толмаған балаларда (негізінен қатерсіз ауруларға, әсіресе имунтапшылығына шалдыққан) III/IV дәрежелі респираторлық уыттылық жиі дамыған, бұл кондиционерлеу басталғанға дейін бар болған өкпе инфекцияларына байланысты болуы мүмкін.

##### *Тері аурулары*

Кішкентай балаларда жөргектік дерматит пайда болуы мүмкін, себебі треосульфан несеппен шығарылады. Сондықтан треосульфанның әрбір инфузиясынан кейін 6–8 сағат ішінде жөргектерді жиі ауыстырып отыру керек.

##### *Экстравазация*

Треосульфанның тітіркендіргіш әсері бар. Вена ішіне енгізу қауіпсіз тәсілмен жүргізілуі керек. Экстравазацияға күмән туындағанда, жалпы сақтандыру шараларын

қолдану керек. Тиімділігі дәлелденген нақты шаралар бойынша ұсынымдар жоқ.

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

Треосульфанның жоғары дозаларымен химиотерапия кезінде басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі байқалмады.

Анағұрлым терең *in vitro* зерттеулері жоғары концентрациядағы плазмада орналасқан треосульфан мен СҮР3А4, СҮР2С19 немесе Р-гликопротеин (Р-рр) субстраттары арасындағы ықтимал өзара әрекеттесуді толығымен жоққа шығармады. Физиологиялық параметрлерге негізделген фармакокинетикалық модельдеу треосульфанның СҮР3А4-пен әлсіз ( $1.25 < AUC$  арақатынасы  $< 2$ ) және орташа ( $2 \leq AUC$  арақатынасы  $< 5$ ) өзара әрекеттесуін, СҮР2С19-мен әлсіз әрекеттесуін және Р-рр-мен шамалы өзара әрекеттесуін ( $AUC$  арақатынасы  $< 1.25$ ) көрсетті. Сондықтан треосульфанмен ем кезінде СҮР3А4 немесе СҮР2С19 үшін субстрат болып табылатын емдік ауқымы тар дәрілік препараттарды (мысалы, дигоксин) тағайындауға болмайды.

Кондиционерлеу режимдеріне (мысалы, жартылай шығарылу кезеңі) кіретін дәрілік препараттардың дозалау режимдерін және фармакокинетикалық параметрлерін ескере отырып, өзара әрекеттесу ықтималдығы ( $AUC$  арақатынасы  $< 1.25$ ) егер басқа дәрілік препараттар треосульфанның 2 сағаттық венаішілік инфузиясына дейін 2 сағат бұрын немесе одан кейін 8 сағаттан соң енгізілсе, «әрекеттесу жоққа» дейін төмендеуі мүмкін. Треосульфанның флударабин фармакокинетикасына әсері белгісіз.

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

*Бала туу жасындағы әйелдер / Ерлер мен әйелдердегі контрацепция*

Сексуалды белсенді ерлер мен бала туу жасындағы әйелдер контрацепцияның сенімді әдістерін ем кезінде және ол аяқталғаннан кейін 6 ай бойы қолдану керек.

*Жүктілік*

Жүкті әйелдерде треосульфанды қолдану туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген репродуктивті уыттылық зерттеулердің деректері жеткіліксіз болып табылады (5.3 бөлімін қараңыз). Треосульфан жүктілік кезінде қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз).

*Бала емізу*

Треосульфанның емшек сүтімен бөлінетіні-бөлінбейтіні белгісіз. Треосульфанмен ем кезінде бала емізуді тоқтату керек.

*Фертильділігі*

Треосульфан ерлер мен әйелдердің фертильділігін төмендетуі мүмкін. Ер адамдар қайтымсыз бедеуліктің даму ықтималдығына байланысты емдеуді бастамас бұрын шәуһетті криоконсервациялау мәселесі бойынша кеңес алуы керек.

Кондиционерлеу үшін қолданылатын басқа алкилдейтін дәрілік препараттар сияқты, треосульфан пременопаузадағы әйелдерде аналық бездер функциясының тежелуін және менопауза симптомдары бар аменореяны туындатуы мүмкін.

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Треосульфан көлік құралдары мен ықтимал қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне орташа әсер етеді. Бұл әсер жүрек айнуы, құсу немесе бас айналу сияқты

треосульфанның жағымсыз реакцияларымен байланысты болуы мүмкін.

#### 4.8. Жағымсыз реакциялар

##### *Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

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

Кейіннен аллоГДЖТ-мен треосульфан негізіндегі кондиционерлеуден кейін анағұрлым жиі байқалатын жағымсыз реакцияларға (ересек пациенттерде/бала жасындағы пациенттерде) инфекциялар (10.1%/11.6%), асқазан-ішек жолының тарапынан бұзылулар (жүрек айнуы [38.0%/26.4%], стоматит [36.4%/66.1%], құсу [22.5%/42.1%], диарея [14.4%/33.1%], іш тұсының ауыруы [9.6%/17.4%]), қажу (14.4%/1.7%), гепатоуыттылық (0.3%/26.4%), фебрильді нейтропения (10.1%/1.7%), тәбеттің төмендеуі (8.0%/0.8%), макулопапулезді бөртпе (5.2%/7.4%), қышыну (2.8%/10.7%), алопеция (1.5%/9.9%), қызба (4.1%/13.2%), ісіну (6.2%/0.8%), бөртпе (0.7%/5.8%), аланинаминотрансфераза (АЛТ [4.9%/10.7%]), аспартатаминотрансфераза (АСТ [4.1%/6.6%]) және билирубин (17.1%/6.6%) деңгейінің жоғарылауы кіреді.

##### *Ересек пациенттер*

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізбесі

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялардың жиілігі 5 клиникалық зерттеу барысында алынды (барлығы 613 пациентті қамтиды), мұнда треосульфан флударабинмен біріктірілімде ересек пациенттерде аллоГДЖТ алдында кондиционерлеу режимдерінің компоненті ретінде зерттелді. Треосульфан қатарынан 3 күн ішінде ДБА 10–14 г/м<sup>2</sup> дозасында енгізілді.

Төменде жүйелік-ағзалық кластарына сәйкес және туындау жиілігі бойынша жағымсыз реакциялар келтірілген: 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 ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему ретімен ұсынылады.

Жүйелік-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3-4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Инфекциялар және инвазиялар*	<b>Жиі</b> Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік), сепсис <sup>a</sup>  <b>Белгісіз</b> Сепсистік шок <sup>c</sup>	<b>Жиі</b> Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік), сепсис <sup>a</sup>  <b>Белгісіз</b> Сепсистік шок <sup>c</sup>
Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)*	<b>Белгісіз</b> Жүргізіліп жатқан еммен байланысты салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер	<b>Белгісіз</b> Жүргізіліп жатқан еммен байланысты салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер

<b>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*</b>	<b>Өте жиі</b> Миелосупрессия, панцитопения, фебрильді нейтропения	<b>Өте жиі</b> Миелосупрессия, панцитопения, фебрильді нейтропения
<b>Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*</b>	<b>Жиі</b> Аса жоғары сезімталдық	
<b>Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы</b>	<b>Жиі</b> Тәбеттің төмендеуі  <b>Жиі емес</b> Гипергликемия мен гипогликемияны қоса, глюкозаға төзімділіктің бұзылуы  <b>Белгісіз</b> Ацидоз <sup>b</sup>	<b>Жиі</b> Тәбеттің төмендеуі  <b>Жиі емес</b> Гипергликемия мен гипогликемияны қоса, глюкозаға төзімділіктің бұзылуы  <b>Белгісіз</b> Ацидоз <sup>b</sup>
<b>Психика тарапынан бұзылулар</b>	<b>Жиі</b> Ұйқысыздық  <b>Жиі емес</b> Сананың шатасуы	<b>Белгісіз</b> Сананың шатасуы
<b>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</b>	<b>Жиі</b> Бас ауыруы, бас айналу  <b>Жиі емес</b> Бассүйекшілік қан кету, шеткері сенсорлық нейропатия  <b>Белгісіз</b> Энцефалопатия, экстрапирамидалық бұзылулар, естен тану, парестезия	<b>Жиі емес</b> Бас ауыруы  <b>Белгісіз</b> Энцефалопатия, бассүйекшілік қан кету, естен тану, шеткері сенсорлық нейропатия
<b>Көру мүшесі тарапынан бұзылулар</b>	<b>Белгісіз</b> «Көздің құрғау» синдромы	
<b>Есту және тепе-теңдік мүшесі тарапынан бұзылулар</b>	<b>Жиі емес</b> Вертиго (бас айналу)	



<p><b>Жүрек тарапынан бұзылулар*</b></p>	<p><b>Жиі</b> Жүрек аритмиялары (мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, синустық аритмия)</p> <p><b>Белгісіз</b> Жүректің тоқтап қалуы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, перикардальды жалқық</p>	<p><b>Жиі емес</b> Жүрек аритмиялары (мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, синустық аритмия)</p> <p><b>Белгісіз</b> Жүректің тоқтап қалуы, миокард инфарктісі</p>
<p><b>Тамырлар тарапынан бұзылулар</b></p>	<p><b>Жиі</b> Артериялық қысымның жоғарылауы, артериялық қысымның төмендеуі, «ысынулар»</p> <p><b>Жиі емес</b> Гематома</p> <p><b>Белгісіз</b> Эмболия</p>	<p><b>Жиі емес</b> Артериялық қысымның жоғарылауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Эмболия</p>
<p><b>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулары</b></p>	<p><b>Жиі</b> Ентігу, мұрыннан қан кету</p> <p><b>Жиі емес</b> Пневмонит, плевралық жалқық, жұтқыншақтың немесе көмейдің қабынуы, көмейдің ауыруы, ықылық</p> <p><b>Белгісіз</b> Ауыз-жұтқыншақ ауыруы, жөтел, дисфония</p>	<p><b>Жиі емес</b> Ентігу</p> <p><b>Белгісіз</b> Пневмонит, плевралық жалқық, жұтқыншақтың қабынуы, мұрыннан қан кету</p>

<p><b>Асқазан-ішек жолының тарапынан бұзылулар*</b></p>	<p><b>Өте жиі</b> Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айнуы, құсу</p> <p><b>Жиі</b> Ауыз қуысының ауыруы, гастрит, диспепсия, іш қату, жұтынудың қиындауы, іш тұсының ауыруы, өңештің/асқазан-ішек жолының ауыруы</p> <p><b>Жиі емес</b> Ауыздан қан кету, іштің кебуі, ауыздың құрғауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Асқазан-ішек жолында қан кету, нейтропениялық колит, эзофагит, артқы өтіс аумағындағы қабыну</p>	<p><b>Жиі</b> Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айнуы, іштің ауыруы</p> <p><b>Жиі емес</b> Құсу, ауыз қуысының ауыруы, жұтынудың қиындауы, өңештің / асқазан-ішек жолының ауыруы</p> <p><b>Белгісіз</b> Асқазан-ішек жолынан немесе ауыз қуысынан қан кету, нейтропениялық колит</p>
<p><b>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*</b></p>	<p><b>Жиі емес</b> Бауырдың веноокклюзиялық ауруы</p> <p><b>Белгісіз</b> Гепатоуыттылық, бауырдың ұлғаюы</p>	<p><b>Белгісіз</b> Бауырдың веноокклюзиялық ауруы, гепатоуыттылық</p>
<p><b>Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар</b></p>	<p><b>Жиі</b> Макулопапулезді бөртпе, пурпура, эритема, алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, терінің қышынуы, алопеция</p> <p><b>Жиі емес</b> Мультиформды эритема, безеулі дерматит, бөртпе, терінің құрғауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Терінің некрозы немесе ойық жаралануы, дерматит, терінің</p>	<p><b>Жиі емес</b> Макулопапулезді бөртпе</p> <p><b>Белгісіз</b> Тері некрозы, пурпура, эритема</p>

	гиперпигментациясы <sup>d</sup>	
<b>Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</b>	<p><b>Жиі</b> Аяқ-қолдың ауыруы, арқаның ауыруы, сүйектің ауыруы, артралгия</p> <p><b>Жиі емес</b> Миалгия</p>	<p><b>Белгісіз</b> Аяқ-қолдың ауыруы, сүйектің ауыруы</p>
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	<p><b>Жиі</b> Бүйректің жедел зақымдануы, гематурия</p> <p><b>Жиі емес</b> Несеп шығару жолдарының ауыруы</p> <p><b>Белгісіз</b> Бүйрек жеткіліксіздігі, геморрагиялық цистит<sup>c</sup>, дизурия</p>	<p><b>Жиі емес</b> Бүйректің жедел зақымдануы</p> <p><b>Белгісіз</b> Гематурия</p>
<b>Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы реакциялар</b>	<p><b>Өте жиі</b> Астениялық жағдайлар (қатты қажу, астения, ұйқышылдық)</p> <p><b>Жиі</b> Ісіну, қызба<sup>e</sup>, қалтырау</p> <p><b>Жиі емес</b> Шығу тегі жүректен емес</p>	<p><b>Жиі</b> Қатты қажу</p> <p><b>Белгісіз</b> Шығу тегі жүректен емес кеуденің ауыруы, қызба<sup>e</sup></p>

	кеуденің ауыруы, ауырсыну	
<b>Зертханалық және аспаптық деректер</b>	<p><b>Өте жиі</b> Қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Жиі</b> Трансаминазалар (АЛТ/АСТ) деңгейінің жоғарылауы, гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің жоғарылауы, С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі немесе жоғарылауы</p> <p><b>Жиі емес</b> Сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Қандағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ) белсенділігінің жоғарылауы</p>	<p><b>Жиі</b> Қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы, трансаминазалар (АЛТ/АСТ) деңгейінің жоғарылауы, гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Жиі емес</b> С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Сілтілік фосфатаза концентрациясының жоғарылауы</p>

\* Төмендегі толық сипаттаманы қараңыз

<sup>a</sup> 3 немесе 4 дәрежелі нейтропениямен клиникалық немесе микробиологиялық расталған инфекциялар (нейтрофилдердің абсолютті саны [НАС]  $<1.0 \times 10^9/\text{л}$ ) және сепсис

<sup>b</sup> Ацидоз плазмадағы треосульфанның белсенділенуі/ыдырауы нәтижесінде метансульфон қышқылының босап шығу салдары болуы мүмкін.

<sup>c</sup> Басқа көздерден алынған треосульфан негізіндегі кондиционерлеуден кейінгі жағдайлар туралы есептер ( $>2$ )

<sup>d</sup> Қола түстес пигментация

<sup>e</sup> Нейтропения НАС  $<1.0 \times 10^9/\text{л}$  ретінде анықталғанда, нейтропения болмаған кездегі қызба

### *Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

#### *Инфекциялар*

Инфекциялардың жалпы жиілігі 10.1% (62/613) құрады. Бұл топқа бактериялық, вирустық және зеңдік инфекциялар (50/613; 8.1%) және сепсис (12/613; 2%) кірді. Инфекцияның ең көп таралған түрі өкпе инфекциясы болды (10/62 [16.1%]). Инфекциялардың қоздырғыштары бактериялар (мысалы, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирустар (мысалы, цитомегаловирус [CMV], Эпштейн-Барр вирусы [EBV]), сондай-ақ зеңдер (мысалы, *Candida*) болды. Сепсис тобына сепсис (9/613; 1.5%), стафилококкты сепсис (2/613; 0.3%) және энтерококкты сепсис (1/613; 0.2%) кірді. Инфекциялардың даму жиілігі тәулігіне 10 г/м<sup>2</sup> дозада треосульфанмен

кондиционерлеу режимін қабылдаған пациенттерде -4-тен -2 күнге дейін (8.1%) ең төмен болды.

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

613 ересек пациенттің біреуінде (0.2%) салдарлы қатерлі жаңа түзілім (сүт безінің обыры) дамыды. Басқа зерттеушілер треосульфан негізіндегі кондиционерлеуден кейін салдарлы қатерлі жаңа түзілімдердің тағы бірнеше жағдайлары туралы хабарлады. Тығыз ісіктері бар пациенттерде треосульфанның әдеттегі дозаларымен ұзақ мерзімді пероральді емнен кейін 553 пациенттің 1.4%-ында жедел миелоидты лейкемия дамыды.

*Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

Қанның бұзылуы 613 ересек пациенттің 62-сінде байқалды (10.1%). Ең көп таралған жағымсыз реакция фебрильді нейтропения (10.1%) болды. Фебрильді нейтропенияның ең төменгі жиілігі күніне 10 г/м<sup>2</sup> треосульфанды дозалау режимінде -4-тен -2 күнге дейін (4.4%) байқалды.

Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25%/75% процентиль) 14 г/м<sup>2</sup> треосульфан дозасында 14 (12, 20) күнді және 14 г/м<sup>2</sup> треосульфан дозасында 17.5 (14, 21) күнді құрады.

*Жүрек тарапынан бұзылулар*

Жүректің бұзылуы 21 пациентте байқалды (3.4%). Ең жиі кездесетін жағымсыз реакциялар жүрек аритмиялары болды, мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы (1.0%), синустық тахикардия (0.8%), қарыншаустілік тахикардия (0.3%) және қарыншалық экстрасистолия (0.3%). Жүректің тоқтап қалуы, жүрек жеткіліксіздігі және миокард инфарктісінің бірлі-жарым жағдайлары байқалды. Жүрек тарапынан бұзылулардың ең төменгі жиілігі треосульфанды дозалау режимінде тәулігіне 10 г/м<sup>2</sup>-ден -4-тен -2 күнге дейін (2.6%) байқалды.

*Асқазан-ішек жолының тарапынан бұзылулар*

Асқазан-ішек жолдарының бұзылуы 359 пациентте байқалды (61.8%). Ең жиі жағымсыз реакциялар жүрек айнуы (38.0%), стоматит (36.4%), құсу (22.5%), диарея (14.4%) және іштің ауыруы (9.6%) болды. Мұндай жағымсыз реакциялардың ең аз жиілігі күніне 10 г/м<sup>2</sup> треосульфанды дозалау режимінде -4 пен -2 күн аралығында байқалды (сәйкесінше 21.5%, 32.2%, 14.8%, 5.9% және 6.7%).

*Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*

Бауырдың веноокклюзиялық ауруының (ВОА) жалпы жиілігі 0.8% (5/613) құрады. Бауыр ВОА тәулігіне 14 г/м<sup>2</sup> треосульфанды дозалау режимінде ғана байқалды. Жағдайлардың ешқайсысы өлімге немесе өмірге қауіп төндірмеді.

## **Балалар**

Төмендегі кестеде келтірілген жағымсыз реакциялар екі клиникалық зерттеу (жалпы алғанда, 121 пациентті қамтиды; орташа жасы 7 жас [ауқымы 0-17 жас]) нәтижесінде алынған, флударабинмен (және негізінен тиотепамен қосымша түрде) біріктірілімдегі треосульфан қатерлі немесе қатерсіз ауруларға шалдыққан бала жасындағы пациенттерде аллоГДЖТ алдында кондиционерлеу режимдерінде қолданылған. Треосульфан қатарынан үш күн ішінде ДБА 10 – 14 г/м<sup>2</sup> дозасында енгізілді.

Төменде жүйелік-ағзалық кластарына сәйкес және туындау жиілігі бойынша жағымсыз реакциялар келтірілген: 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 ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему ретімен ұсынылады.

Жүйелік-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3–4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Инфекциялар және инвазиялар	<b>Өте жиі</b> Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік)	<b>Жиі</b> Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік)
Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (киспталар мен полиптерді қоса)*	<b>Белгісіз</b> Жүргізілетін еммен байланысты салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер <sup>a</sup>	<b>Белгісіз</b> Жүргізілетін еммен байланысты салдарлы қатерлі жаңа түзілімдер <sup>a</sup>
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*	<b>Өте жиі</b> Миелосупрессия, панцитопения  <b>Белгісіз</b> Фебрильді нейтропения	<b>Өте жиі</b> Миелосупрессия, панцитопения  <b>Белгісіз</b> Фебрильді нейтропения
Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы	<b>Белгісіз</b> Организмдегі қышқыл-негіз теңгерімінің бұзылуы, электролит теңгерімінің бұзылуы, гипомагниемия, тәбеттің төмендеуі	<b>Белгісіз</b> Организмдегі қышқыл-негіз теңгерімінің бұзылуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<b>Жиі</b> Бас ауыруы  <b>Белгісіз</b> Құрысу ұстамалары, парестезия	<b>Белгісіз</b> Парестезия
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	<b>Белгісіз</b> Конъюнктивға қан құйылу, «көздің құрғау» синдромы	
Тамырлар тарапынан бұзылулар	<b>Белгісіз</b> Капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы, артериялық қысымның жоғарылауы, артериялық	<b>Белгісіз</b> Капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы, артериялық қысымның төмендеуі

Жүйелік-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3–4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
	қысымның төмендеуі	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулары	<p><b>Жиі</b> Ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, мұрыннан қан кету</p> <p><b>Белгісіз</b> Гипоксия, жөтел</p>	<p><b>Белгісіз</b> Гипоксия</p>
Асқазан-ішек жолының тарапынан бұзылулар *	<p><b>Өте жиі</b> Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы</p> <p><b>Жиі</b> Жұтынудың қиындауы, артқы өтіс аумағындағы қабыну, ауыз қуысының ауыруы</p> <p><b>Белгісіз</b> Нейтропениялық колит, диспепсия, проктит, қызыл иектің ауыруы, өңештің ауыруы, іш қату</p>	<p><b>Өте жиі</b> Стоматит/мукозит</p> <p><b>Жиі</b> Жұтынудың қиындауы, диарея, құсу, жүрек айну</p> <p><b>Белгісіз</b> Нейтропениялық колит, іштің ауыруы, өңештің ауыруы</p>
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*	<p><b>Өте жиі</b> Гепатоуыттылық</p> <p><b>Белгісіз</b> Бауырдың веноокклюзиялық ауыруы, бауырдың ұлғаюы</p>	
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	<p><b>Өте жиі</b> Терінің қышынуы, алопеция</p> <p><b>Жиі</b> Эксфолиативті дерматит, макулопапулезді бөртпе, бөртпе, эритема, есекжем, ауырсыну, терінің гиперпигментациясы<sup>d</sup></p> <p><b>Белгісіз</b> Терінің ойық жарасы, көп</p>	<p><b>Жиі</b> Эксфолиативті дерматит, макулопапулезді бөртпе</p> <p><b>Белгісіз</b> Эритема</p>

<b>Жүйелік-ағзалық класс</b>	<b>Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі</b>	<b>3–4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі</b>
	пішінді эритема, буллезді дерматит, акне тәрізді дерматит, алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, жөргектік дерматит	
<b>Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</b>	<b>Белгісіз</b> Аяқ-қолдың ауыруы	
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	<b>Белгісіз</b> Бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялық емес цистит, гематурия	<b>Белгісіз</b> Бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялық емес цистит
<b>Ұрпақ өрбіту жүйесі мен сүт бездері тарапынан бұзылудар</b>	<b>Белгісіз</b> Ұма эритемасы, жыныс мүшесінің ауыруы	
<b>Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы реакциялар</b>	<b>Өте жиі</b> Қызба <sup>c</sup>  <b>Жиі</b> Қалтырау  <b>Белгісіз</b> Беттің ісінуі, шаршау, ауырсыну	



Жүйелік-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3–4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Зертханалық және аспаптық деректер	<p><b>Өте жиі</b> Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Жиі</b> Аспаратаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы, С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің жоғарылауы</p>	<p><b>Жиі</b> Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы</p> <p><b>Белгісіз</b> Аспаратаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің жоғарылауы, С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы</p>

\* Төмендегі толық сипаттаманы қараңыз

<sup>a</sup> Басқа көздерден алынған треосульфан негізіндегі кондиционерлеуден кейінгі жағдайлар туралы есептер (>1)

<sup>b</sup> Қола түстес пигментациясы

<sup>c</sup> Нейтропения НАС <1.0 x 10<sup>9</sup>/л ретінде анықталғанда, нейтропения болмаған кездегі қызба

### *Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

#### *Инфекциялар*

Бала жасындағы 121 пациентте инфекциялардың жалпы жиілігі 11.6%-ды (14/121) құрады және ересектердегі инфекциялардың жиілігімен салыстырымды. Инфекциялардың жиілігі 12–17 жас аралығындағы балалар тобында (6/39 [15.4%]) жасы кіші балалармен салыстырғанда (7/59 [11.9%]) жоғары болды.

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

Треосульфанды қолдану арқылы кондиционерлеуден кейін шамамен 12 айдан соң орақ жасушалы анемияға шалдыққан балада салдарлы қатерлі жаңа түзілімнің (миелодисплазиялық синдром) дамуының бір жағдайы туралы хабарланды.

Басқа зерттеушілерден алынған хабарламаларда треосульфан негізіндегі кондиционерлеуден кейінгі салдарлы қатерлі жаңа түзілімдердің алты жағдайы туралы айтылады. Бес пациент бастапқы иммунитет тапшылығы, яғни қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупі жоғары аурулар бойынша аллоГДЖТ-дан өтті. Бұл пациенттерде миелодисплазиялық синдром, жедел лимфобластты лейкомия және Юинг саркомасы дамыды. Гемофагоцитарлық лимфогистиоцитозбен ауыратын бір пациентте салдарлы ювенильді созылмалы миелоидты лейкоз дамыды.

*Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25%/75% процентиль) қатерлі аурулары бар бала

жасындағы пациенттерде 22 (17, 26) күнді және қатерсіз аурулары бар бала жасындағы пациенттерде 20 (15, 25) күнді құрады.

*Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*

Бала жасындағы 121 пациенттің бірінде инфекциялық энцефалит аясында құрысулар тіркелген. Бастапқы иммунитет тапшылығы бар балаларда жүргізілген тағы бір клиникалық зерттеудің есебінде треосульфанға негізделген кондиционерлеудің басқа режимдерін қолданғаннан кейін пайда болған құрысулардың бес жағдайы көрсетілген (4.4 бөлімін қараңыз).

### **Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік препараттардың «пайда – қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттарды тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы дәрілік препараттардың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалануы**

*Симптомдары:*

Терең миелоабляция және панцитопения треосульфанның негізгі уытты әсері болып табылады. Сонымен қатар, ацидоз, терінің уыттылығы, жүрек айнуы, құсу және гастрит дамуы мүмкін. Гемопоздтік дің жасушаларын трансплантациялау жүргізілмеген жағдайда треосульфанның ұсынылатын дозалары артық дозалану болып саналады.

*Емі:*

Треосульфанмен артық дозалану кезіндегі спецификалық антидот белгісіз. Гематологиялық жағдайды мұқият бақылау және медициналық көрсетілімдер бойынша тиісті шараларды уақтылы қабылдау қажет.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Алкилдеу препараттары. Алкилсульфонаттар. Треосульфан

АТХ коды: L01AB02

*Әсер ету механизмі*

Треосульфан гематопоздтік ізашар жасушаларға қатысты цитоуытты белсенділігі бар бифункционалды алкилдеуші заттың ізашар дәрісі болып табылады. Треосульфанның белсенділігі аралық моноэпоксид пен L-диэпоксибутанға кенеттен айналуына байланысты (5.2 бөлімін қараңыз).

Эпоксидтер дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) алкилатты нуклеофильді орталықтарын құрайды және дің жасушаларын басуға және ісікке қарсы әсерлерге жауапты деп саналатын ДНҚ-ның айқаспалы байланыстарын индукциялауға қабілетті.

### *Фармакодинамикалық әсерлері*

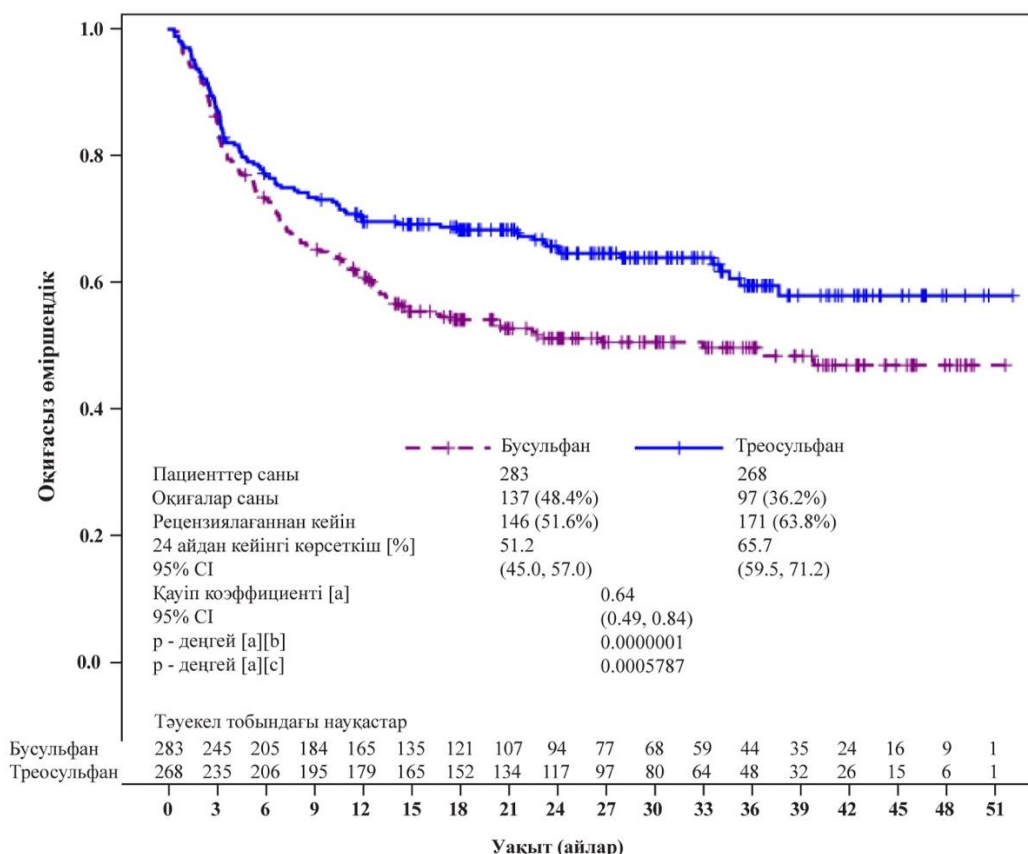
Треосульфан ісікке қарсы және лейкемияға қарсы кең ауқымды белсенділікке ие. Бұл белсенділік тышқандар мен егеуқұйрықтарға трансплантатталған лимфомалар/лейкоздар, саркомалар мен гепатомалардың жасуша желілерінде, адам ісіктерінің ксенотрансплантаттарында, адам ісіктерінің биопсияларында және жасуша желілерінде көрсетілді.

Треосульфанның иммуносупрессивті әсері оның қарапайым және тағайындалған ізашар жасушаларға, Т-жасушаларға және табиғи киллерлерге қатысты уыттылығына, бастапқы және салдарлы лимфа ағзаларының жасушалармен қанықтылығының төмендеуіне және «қожайынға қарсы трансплантат» реакциясының (ҚҚТР) дамуына дейінгі және бауырдың веноокклюзиялық ауруының патогенезіне қатысатын «цитокиндік дауылға» профилактикалық әсеріне байланысты.

### *Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік*

Негізгі III фазалық зерттеуде жасына ( $\geq 50$  жас) немесе қатар жүретін аурулардың (гемопоздік дің жасушаларын трансплантациялау кезіндегі үйлесімділік индексінің мәні [ИК ГДЖТ]  $> 2$ ) болуына байланысты кондиционерлеудің стандартты режимдерін жүргізу кезінде өлім-жітім қаупі жоғары, жедел миелоидты лейкозға (ЖМЛ) немесе миелодисплазиялық синдромға (МДС) шалдыққан ересек пациенттер флударабинмен (FT<sub>10</sub> схемасы; n = 268) біріктірілімде 3 x 10 г/м<sup>2</sup> треосульфан қолданылған схема бойынша немесе кейіннен гемопоздік дің жасушаларын аллогендік трансплантациялаумен (аллоГДЖТ) флударабинмен (FB2 схемасы; n = 283) біріктірілімде бусульфанды вена ішіне енгізу схемасы бойынша (жиынтық дозасы 6.4 мг/кг) кондиционерлеуді жүргізу үшін рандомизацияланды. Пациенттердің 64%-ында ЖМЛ, 36%-ында МДС болды. Пациенттердің орташа жасы 60 жасты құрады (ауқымы 31–70 жас); пациенттердің 25%-ы 65 жастан асқан. Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі 2 жыл ішінде оқиғасыз өміршендік (ОӨ) болды. Бұл зерттеудегі оқиғалар аурудың қайталануы, трансплантаттың қабылданбай ажырауы немесе өлім болды (қайсысы бұрын болғанына байланысты). Зерттеуде FB2 схемасымен салыстырғанда FT<sub>10</sub> схемасының кем емес тиімділігі статистикалық түрде дәлелденді. 0.0005787-ге тең p мәні бусульфанға қарағанда треосульфанның артықшылығын көрсетеді (1-сурет).

1-сурет: Каплан-Майер әдісі бойынша оқиғасыз өміршеңдікті бағалау (толық талдау)



<sup>a</sup> Кокстың регрессиялық моделін қолдана отырып, страталар ретінде фактор, қауіп тобы және зерттеу орталығы ретінде донор типін ескере отырып түзетілді.

<sup>b</sup> Бусульфанмен салыстырғанда треосульфанның кем емес тиімділігін бағалауға арналған.

<sup>c</sup> Треосульфанның бусульфаннан артықшылығын бағалауға арналған.

Әр түрлі алдын ала анықталған қосалқы топтардағы екі жылдық оқиғасыз өміршеңдікті талдау (донордың типіне, қауіп тобына, ауруға, жас тобына, ИК ТГСК коморбидтілік индексіне, зерттеуге қосылған кездегі ремиссия типіне және осы параметрлердің әртүрлі біріктірілімдеріне байланысты) барлық жағдайларда тек бір ерекшелікпен (МДС бар пациенттердің II қауіп тобы; HR 1.18 [95% СА 0.61, 2.26]) треосульфанмен (FB2 < 1 қарсы қауіп коэффициенті [HR] FT<sub>10</sub>) кондиционерлеу режимінің артықшылығын көрсетті.

Қалған нәтижелер 1-кестеде келтірілген.

1-кесте: 24 айдан кейінгі ГДЖТ нәтижелері (толық талдау)

Параметр	Треосульфан	Бисульфан	Қауіп коэффициенті <sup>b</sup> (95% СА)	P-деңгей <sup>b</sup>
Пациенттер саны	268	283		
Жалпы өміршеңдік <sup>a</sup> , % (95% СА)	72.7 (66.8, 77.8)	60.2 (54.0, 65.8)	0.64 (0.48, 0.87)	0.0037

Қайталанудың/үдеудің жиынтық жиілігі; % (95% СА)	22.0 (16.9, 27.1)	25.2 (20.0, 30.3)	0.82 (0.59, 1.16)	0.2631
Трансплантаттаумен байланысты өлімнің жиынтық жиілігі; % (95% СА)	12.8 (9.2, 17.7)	24.1 (19.1, 30.2)	0.52 (0.34, 0.82)	0.0043
<i><sup>a</sup> Каплан-Майер әдісі бойынша бағалау негізінде; <sup>b</sup> Кокстың регрессиялық моделін қолданылған донор типіне, қауіп тобына және зерттеу орталығына түзетумен</i>				

«Қожайынның трансплантатқа қарсы реакциясы» (ҚТҚР) дамуына қатысты нәтижелер 2-кестеде келтірілген.

*2-кесте: ҚТҚР жиынтық жиілігі (толық талдау)*

Параметр	Треосульфан	Бисульфан	P-деңгей
Пациенттер саны	268	283	
Жедел ҚТҚР, ауырлықтың барлық дәрежесі, % (95% СА)	52.8 (46.8, 58.8)	57.2 (51.5, 63.0)	0.2038
Жедел ҚТҚР, III/IV дәрежелі, % (95% СА)	6.4 (3.4, 9.3)	8.1 (4.9, 11.3)	0.4267
Созылмалы ҚТҚР <sup>a</sup> , % (95 % СА)	61.7 (55.1, 68.3)	60.3 (53.8, 66.7)	0.9964
Ұзаққа созылған ҚТҚР <sup>a</sup> , %, (95 % СА)	19.8 (14.5, 25.1)	28.6 (22.5, 34.7)	0.0750
<i><sup>a</sup> аллоГДЖТ-дан кейін 2 жылға дейін</i>			

Қатерсіз аурулары (ҚА) бар ересек пациенттерде треосульфан негізіндегі кондиционерлеу режимдері туралы деректер шектеулі (FT<sub>14</sub> ± тиотепа схемасы; 4.2 бөлімін қараңыз). Гемоглобинопатия (мысалы, орақ жасушалы анемиясы, үлкен талассемия, бастапқы иммунтапшылығы, гемофагоцитарлық функцияның бұзылуы, иммундық реттеудің бұзылуы және сүйек кемігінің жеткіліксіздігі) ҚА шалдыққан ересек пациенттерде треосульфанмен кондиционерлеумен аллоГДЖТ үшін негізгі көрсетілімдер болып табылады.

Бір зерттеуде ҚА шалдыққан 31 пациентке антитимоцитарлық глобулинмен біріктірілген FT<sub>14</sub> схемасы бойынша кондиционерлеу жүргізілді. Пациенттердің жасы 0.4-тен 30.5 жасқа дейін өзгерді, 29%-да ИК ГДЖТ > 2 көрсеткіші бар. Барлық пациенттерге ГДЖТ жүргізілді, нейтрофилдер кіріккенге дейінгі орташа уақыт 21 (12-ден 46-ға дейін) күнді құрады. Болжамды жалпы екі жылдық өміршеңдік деңгейі 90%-ды құрады. Емге толық жауап клиникалық симптомдар мен зертханалық көрсеткіштер бойынша 28 пациентте (90 %) байқалды (Burrighs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20 (12): 1996–2003).

Итальяндық топтың тағы бір зерттеуінде үлкен талассемиямен ауыратын 60 пациентте (жасы 1–37 жас, оның ішінде 12 ересек адам) FT<sub>14</sub> плюс тиотепа схемасы бойынша

кондиционерлеу жүргізілді. Барлық пациенттерде +11 күні қайтыс болған біреуін қоспағанда, трансплантаттың қабылдануы байқалды; нейтрофилдер мен тромбоциттердің қалпына келу уақытының медианасы 20 күнді құрады. 36 ай болатын (4 айдан 73 айға дейін) орташа бақылау ұзақтығы кезінде, жалпы 5 жылдық өміршеңдік ықтималдығы 93%-ды (95% СА 83–97%) құрады. Балалар мен ересектер арасындағы нәтижелерде ешқандай айырмашылық байқалмады (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120 (2): 473–6).

Ересек пациенттердегі тресульфан (n = 16) және бусульфан (n = 81) негізіндегі кондиционерлеу режимдерін ретроспективті салыстырмалы талдау өміршеңдіктің салыстырмалы көрсеткіштерін әбден анықтады (69.3 ± 5.5% қарсы 70.3 ± 15.1%), сол уақытта тресульфан тобында жедел ҚҚТР даму қаупі төмен болды (қауіп коэффициенті 0.28; 95 % СА 0.12-0.67; P = 0.004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92 (12): 1303-1310).

### Балалар

Тресульфан негізіндегі кондиционерлеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі тресульфанмен, тиотепамен (n = 65) немесе тиотепасыз (n = 5) флударабинмен кондицияланған жедел лимфобласты лейкозбен (ЖЛЛ), ЖМЛ, МДС және ювенильді миеломоноцитарлы лейкозбен (ЮММЛ) ауыратын 70 пациентте бағаланды. Тресульфан дозасы пациенттің дене беткейінің ауданына сәйкес таңдалды және күніне 10, 12 немесе ДБА 14 г/м<sup>2</sup> дозасында дің жасушаларының инфузиясына дейін (0-күн) – 6, –5 және –4 күндері екі сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізілді. 37 пациент (52.9%) 12 жасқа толмаған.

Бірде-бір пациентте трансплантаттың бастапқы сәтсіздігі байқалмады, бірақ ЖЛЛ шалдыққан бір пациентте трансплантаттың салдарлы сәтсіздігі байқалды. Толық донорлық химеризмнің жиілігі +28 күніне 94.2 %-ды (90% СА 87.2–98.0%), +100 күніне 91.3%-ды (90% СА 83.6–96.1%) және 12 айдан кейін 91.2%-ды (90% СА 82.4-96.5%) болды.

24 айдан кейінгі жалпы өміршеңдік деңгейі 85.7% (90% СА 77.1–91.2%) құрады. Барлығы 70 пациенттің 12-сі (17.1%) қайтыс болды, оның 8-і негізгі аурудың қайталануынан/үдеуінен, 4-і трансплантациялаудың асқынуына байланысты. Трансплантациялаумен байланысты өлім-жітімнің болмауы ГДЖТ-ден кейінгі +100 күнге дейін (бастапқы соңғы нүкте) 98.6%-ды (90% СА 93.4–99.9%) құрады. Бір пациент трансплантаттауға/емдеуге байланысты себеппен ГДЖТ-ден кейінгі +100 күнге дейін қайтыс болды. 24 айдан кейін трансплантациялауға байланысты өлім 4.6% (90% СА 1.8–11.4%) құрады. Он алты пациентте аурудың қайталануы/үдеуі байқалды. Қайталанудың/үдеудің жалпы жиілігі бір айға +24 23.0%-ды (90% СА 14.7–31.3%) құрады.

Әрі қарай, тресульфан/флударабин±тиотепа негізіндегі кондиционерлеу тиімділігі мен қауіпсіздігі қатерсіз ауруларға шалдыққан 51 пациентте бағаланды (бастапқы имунтапшылықтар, гемоглобинопатия, туа біткен метаболизм бұзылулары және сүйек кемігінің жеткіліксіздік синдромдары). Тресульфан дозасы пациенттің дене беткейінің ауданына сәйкес бейімделді және препарат күніне ДБА 10, 12 немесе 14 г/м<sup>2</sup> дозасында дің жасушаларының инфузиясына дейін (0-күн) –6, –5 және –4 күндері екі сағаттық

венаішілік инфузия түрінде енгізілді. Дозалау схемасы зерттеу барысында дене беткейінің ауданына байланысты дозалау режимдерін ескере отырып бейімделді, нәтижесінде 2 пациент бастапқы дозалау схемасымен салыстырғанда анағұрлым жоғары дозаны алды.

Бусульфан/флударабин ± тиотепа негізіндегі кондиционерлеудің референттік схемасын алған елу бағаланған пациент бақылау тобы болып табылады. Бусульфан дозасы пациенттің дене салмағына сәйкес анықталды және –7, –6, –5 және –4 күндері күніне 3.2-ден 4.8 мг/кг-ға дейін енгізілді. Пациенттердің көпшілігі (екі топта да 84%) –2 күні пациенттің дене салмағына 5 мг/кг-дан 2 реттік дозаны енгізу арқылы тиотепамен күшейтілген режим алды. Пациенттердің көпшілігінің жасы 28 күннен 11 жасқа дейін болды (треосульфанды кондиционерлеу тобында 88.2%-ды және бусульфанды кондиционерлеу тобында 80%-ды). +100 (бастапқы соңғы нүкте) күніне дейін трансплантаттаумен байланысты өлім-жітімнің болмауы треосульфанды кондиционерлеу тобында 100.0%-ды (90% СА 94.3–100.0%) және бусульфанды кондиционерлеу тобында 90.0%-ды (90% СА 80.1–96.0%) құрады. 1 жылдан кейінгі жалпы өміршендік деңгейі треосульфанды қолданғанда 96.1% (90% СА 88.0–98.8%) және бусульфанды қолданғанда 88.0% (90% СА 77.9–93.7%) құрады. Жалпы алғанда, треосульфанмен кондиционерлеу тобындағы 2 пациент (3.9%) және бусульфанмен кондиционерлеу тобындағы 2 пациент (4.0%) трансплантациялаудың бастапқы қанағаттанғысыздығын дамытты, ал треосульфан негізіндегі кондиционерлеумен емделген 9 пациентте (18.4%) трансплантациялаудың салдарлы қанағаттанғысыздығы туралы хабарланды. Толық донорлық химеризмнің жиілігі екі топ арасында салыстырмалы болды.

## 5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Треосульфан физиологиялық жағдайда (рН 7.4; 37 °С) моноэпоксид аралық өніміне және 2.2 сағат жартылай шығарылу кезеңімен L-диэпоксибутанға өздігінен айналатын ізашар дәрі болып табылады.

### *Сіңуі*

Вена ішіне енгізгеннен кейін плазмадағы ең жоғары концентрацияға инфузияның соңында жетеді. 10, 12 немесе 14 г/м<sup>2</sup> дозада 2 сағаттық треосульфан вена ішіне жасалатын инфузиясынан кейін ересек пациенттерде плазмадағы ең жоғарғы концентрация (орташа ± стандартты ауытқу) 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл және сәйкесінше 494 ± 126 мкг/мл құрайды.

### *Таралуы*

Треосульфан организмде тез таралады; алайда, оның гематоэнцефалдық бөгеттен өтуі өте шектеулі (5.3 бөлімін қараңыз). Ересек пациенттерде таралу көлемі шамамен 20–30 литрді құрайды. Ұсынылған треосульфан кумуляциясы схемасы бойынша күн сайын қатарынан үш күн бойы қолданған кезде байқалмады.

Треосульфан плазма ақуыздарымен байланыспайды.

### *Биотрансформациясы*

Физиологиялық жағдайларда (рН 7.4, температура 37°C) фармакологиялық белсенді емес треосульфан өздігінен (ферментативті емес) белсенді аралық моноэпоксидке (S, S-

EBDM = (2S, 3S)-1,2-эпоксибутан-3,4-диол-4-метансульфонат) және содан кейін L-диепоксибутанға (S,S-DEB=(2S,3S) -1,2: 3,4-диэпоксибутан) айналады.

Треосульфан тестостеронды субстрат ретінде қолданған кезде CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 немесе 3A4 тежемейді. Алайда, мидазоламды субстрат ретінде қолданған кезде треосульфан CYP2C19 және 3A4 қайтымды тежегіші болып шықты. Треосульфан треосульфанды өте жоғары дозада қолданғанда Pgp және MATE2 ақуыздарынан басқа әртүрлі тасымалдау ақуыздарымен субстраттың тасымалдануын тежемейді.

#### *Шығарылуы*

Қан плазмасындағы треосульфан концентрациясы экспоненциалды түрде төмендейді және екі компонентті модельдегі бірінші ретті жою процесімен жақсы сипатталады.

Вена ішіне енгізілген треосульфанның соңғы фазасындағы жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2 \beta}$ ) (47 г/м<sup>2</sup> дейінгі дозада) шамамен 2 сағатты құрайды. Треосульфан дозасының шамамен 25–40%-ы несеппен 24 сағат ішінде өзгеріссіз шығарылады, оның 90%-ы енгізілгеннен кейінгі алғашқы 6 сағат ішінде шығарылады.

#### *Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі*

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

#### *Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі*

Бүйректің немесе бауырдың ауыр жеткіліксіздігіне шалдыққан пациенттерде треосульфанға фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілмеген, себебі әдетте мұндай пациенттерге аллоГДЖТ қарсы көрсетілді. Треосульфанның шамамен 25–40%-ы несеппен шығарылады; дегенмен, бүйрек функциясының треосульфанның бүйрек клиренсіне әсері байқалмады.

#### *Балалар*

Дене беткейінің ауданына негізделген әдеттегі дозаны есептеу жасөспірімдермен немесе ересектермен салыстырғанда дене беткейінің ауданы төмен кішкентай балаларда және сәбилерде треосульфанның айтарлықтай жоғары экспозициясына (AUC) әкеледі. Осыған байланысты, бала жасындағы пациенттерде треосульфан дозасын есептеу дене беткейінің ауданына бейімделуі керек (4.2 бөлімін қараңыз), бұл ересектердегі 3 x 14 г/м<sup>2</sup> дозаның әсеріне сай келетін, барлық жас топтарындағы балаларда треосульфанның салыстырмалы әсеріне әкеледі.

Треосульфанның жартылай шығарылуының орташа соңғы кезеңі әртүрлі жас топтарымен салыстырылды және 1.3-тен 1.6 сағатқа дейін болды.

Фармакокинетиканы/фармакодинамиканы бағалау треосульфанның AUC-қа байланысты трансплантат қабылданғанға дейін уақыттың айтарлықтай өзгеруін анықтаған жоқ.

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

Егеуқұйрықтарға треосульфанды төрт апталық субсозылмалы вена ішіне енгізу лейкоциттер мен нейтрофильді гранулоциттер деңгейінің төмендеуі сияқты гематологиялық өзгерістерге әкелді; лимфоидты атрофия мен сүйек кемігінің бәсеңдеуі аясында көкбауыр мен тимус массасының салыстырмалы түрде төмендеуіне әкелді. Қаңқа бұлшықетінде лимфогистиоцитарлы инфильтрация және қуықта гистопатологиялық өзгерістер байқалды. Гематурия белгілері негізінен еркек



жануарларда байқалды.

Алкилдеу әсер ету механизміне байланысты треосульфан канцерогендік әлеуеті бар гендік уытты қосылыс ретінде сипатталады. Треосульфанның репродуктивті уыттылығы және жануарлардың дамуына уытты әсері туралы арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, созылмалы уыттылықты зерттеу барысында егеуқұйрықтарда треосульфанның сперматогенезге және аналық бездердің функциясына айтарлықтай әсері байқалды. Жарияланған әдеби деректер препубертат және пубертат кезеңіндегі еркек және аналық тышқандардағы треосульфанның гонадауыттылығы туралы хабарлайды.

Тышқандар мен егеуқұйрықтарға L-диэпоксибутанды (треоссульфан түрлендіруінің алкилдену өнімі) енгізу туралы жарияланған деректерде фертильділіктің бұзылуы, жатырдың, аналық бездердің және сперматозоидтардың дамуы туралы хабарламалар бар.

#### *Жас жануарларға жүргізілген зерттеулер*

Жыныс мүшелері жетілмеген егеуқұйрықтарға жүргізілген уыттылық зерттеулерінде треосульфан физикалық дамудың шамалы кешеуілдеуін және ұрғашыларда қынап ашылуының кешеуілдеуін туындатты. Егеуқұйрықтарда треосульфанның гематоэнцефалдық бөгет арқылы өте төмен енуі байқалды. Ми тіндеріндегі треосульфан концентрациясы плазмаға қарағанда 95–98%-ға төмен болды. Алайда, жыныс мүшелері жетілмеген егеуқұйрықтардағы ми тіндеріндегі экспозиция жас ересектермен салыстырғанда шамамен 3 есе жоғары болды.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

Жоқ

### **6.2 Үйлесімсіздік**

Үйлесімділік туралы зерттеулердің болмауына байланысты треосульфанды басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

#### *Инфузияға арналған қалпына келтірілген ерітінді*

Препаратты 4.5 мг/мл (0.45%) натрий хлориді ерітіндісінде қалпына келтіргеннен кейін химиялық және физикалық тұрақтылығы 25 °С температурада 4 күн ішінде көрсетілді.

Микробиологиялық тұрғыдан алғанда, лиофилизатты еріту кезінде микробтық ластану қаупін жоққа шығаруға болмайтын жағдайларда препарат ерітіндісін дереу қолдану керек. Егер дайындалған ерітінді бірден қолданылмаса, медицина қызметкерлері сақтау уақыты мен шарттарына жауап береді.

Дайындалған ерітіндіні тоңазытқышта сақтауға болмайды (2 °С – 8 °С), себебі бұл тұнбаның түзілуіне әкелуі мүмкін.

#### **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**

1000 мг немесе 5000 мг препараттан «flip-off» пластик қорғаныш қақпақпен және алюминий қаусырмасы бар хлорбутилді резеңкеден жасалған тығындармен тығындалған, түссіз шыныдан (тип I, ЕФ/АҚШФ) жасалған құтыға салынады.

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

#### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Треосульфан мутагендік және канцерогендік әсерге ие. Дәрілік препараттың қалдықтары, сондай-ақ ерітінді дайындау және енгізу үшін пайдаланылған барлық материалдар қауіпті қалдықтарды утилизациялауға қатысты қолданыстағы заңнамаға сәйкес ісікке қарсы заттарға қолданылатын стандартты процедураларға сәйкес утилизациялануы тиіс.

#### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Тел.: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

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

#### **7.1 ТКҰ УӘКІЛЕТТІ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы қ., 050060, Гагарин даңғ. 309, 55 кеңсе, телефон:

+7 727 391 2706, email: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№025602

ҚР-ДЗ-5№025603

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

Бастапқы тіркеу күні: 07.02.2022

Соңғы қайта тіркеу күні: -

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

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