

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от "07" _____ 2 _____ 2022
№N048062, N048064

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Треконди, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Треконди, 5000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

2.1 Общее описание

Треосульфан

2.2 Качественный и количественный состав

1 флакон содержит

активное вещество – 1000 мг или 5000 мг треосульфана

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Белый кристаллический порошок или спрессованная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Треконди (треосульфан) в комбинации с флударабином показан как часть кондиционирующего лечения перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК):

- у взрослых пациентов со злокачественными и доброкачественными заболеваниями,
- у пациентов педиатрической популяции старше одного месяца со злокачественными и доброкачественными заболеваниями.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Назначение треосульфана должно контролироваться врачом, имеющим опыт проведения кондиционирующего лечения с последующей аллоТГСК.

Режим дозирования

Взрослые со злокачественным заболеванием

Треосульфан назначается в сочетании с флударабином.

Рекомендуемая доза и график приема:

- Треосульфан 10 г/м² площади поверхности тела (ППТ) в день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение трех дней подряд (день -4, -3, -2) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана составляет 30 г/м²;
- Флударабин 30 мг/м² ППТ в день в виде 0,5-часовой внутривенной инфузии в течение пяти дней подряд (день -6, -5, -4, -3, -2) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треосульфан следует вводить перед флударабином в дни -4, -3, -2 (режим FT10).

Взрослые с доброкачественными заболеваниями

Треосульфан назначается в комбинации с флударабином с тиотепой или без нее.

Рекомендуемая доза и график приема:

- Треосульфан 14 г/м² площади поверхности тела (ППТ) в день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение трех последовательных дней (день -6, -5, -4) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана составляет 42 г/м²;
- Флударабин 30 мг/м² ППТ в день в виде 0,5-часовой внутривенной инфузии в течение пяти дней подряд (-7, -6, -5, -4, -3) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треосульфан следует вводить перед флударабином в дни -6, -5, -4 (режим FT₁₄).
- Тиотепа 5 мг/кг два раза в день в виде двух внутривенных инфузий в течение 2–4 часов на второй день перед инфузией стволовых клеток (день 0).

Особые группы пациентов

Пожилые люди

Коррекция дозы не требуется ни в одной из групп пожилой популяции.

Почечная и печеночная недостаточность

Коррекция дозы не требуется при легких или умеренных нарушениях, однако треосульфан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями (см. раздел 4.3).

Дети

Треосульфан назначается в комбинации с флударабином, с тиотепой (усиленный режим; режим FT_{10-14TT}) или без тиотепы (режим FT₁₀₋₁₄).

Рекомендуемая доза и график приема:

- Треосульфан 10–14 г/м² площади поверхности тела (ППТ) в день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение трех дней подряд (день -6, -5, -4) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана составляет 30–42 г/м²;
- Дозу треосульфана следует адаптировать к ППТ пациента следующим образом (см. раздел 5.2):

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза треосульфана (г/м ²)
≤0.5	10.0
>0.5-1.0	12.0
>1.0	14.0

- Флударабин 30 мг/м² ППТ в день в виде 0,5-часовой внутривенной инфузии в течение пяти дней подряд (-7, -6, -5, -4, -3) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треосульфан следует назначать перед флударабином;
- Тиотепа (усиленный режим приема 5 мг/кг дважды в день), вводимая в виде двух внутривенных инфузий в течение 2–4 часов на второй день перед инфузией стволовых клеток (день 0).

Безопасность и эффективность треосульфана у детей в возрасте до 1 месяца еще не установлены.

Способ применения

Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед обращением с лекарственным средством или его применением.

При обращении с треосульфаном следует избегать вдыхания, контакта с кожей или слизистых оболочек. Беременный персонал должен быть исключен из работы с цитотоксическими средствами.

Внутривенное введение следует выполнять безопасным способом, чтобы избежать экстравазации (см. раздел 4.4).

Треосульфан предназначен для внутривенного введения в виде двухчасовой инфузии.

Инструкции по восстановлению треосульфана:

1. Треосульфат восстанавливается в оригинальном стеклянном контейнере. Восстановленные растворы тресульфата можно объединить в стеклянный флакон большего размера, мешок из ПВХ или полиэтиленовый пакет.
 2. Чтобы избежать проблем с растворимостью, нагрейте растворитель, раствор хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45%), до 25–30 °С (не выше), например, с помощью водяной бани.
 3. Осторожно удалите порошок тресульфата с внутренней поверхности флакона встряхиванием. Эта процедура очень важна, так как увлажнение прилипшей к поверхности пудры приводит к комкованию. В этом случае энергично встряхните флакон, чтобы растворить образовавшиеся комки.
 4. Восстановите каждый флакон препарата Треконди, содержащий 1000 мг тресульфата, в 20 мл предварительно нагретого (максимум 30 °С) раствора хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45%) путем встряхивания.
- Восстановите каждый флакон препарата Треконди, содержащий 5000 мг тресульфата, в 100 мл предварительно нагретого (максимум 30 °С) раствора хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45%) путем встряхивания.
- Для приготовления раствора хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45%) можно смешивать эквивалентные объемы раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) и воду для инъекций. Восстановленный раствор содержит 50 мг тресульфата на 1 мл и выглядит как прозрачный бесцветный раствор.
- Не следует использовать растворы, имеющие какие-либо осадки.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу (веществам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- активное неконтролируемое инфекционное заболевание
- тяжелая сопутствующая сердечная, легочная, печеночная и почечная недостаточность
- анемия Фанкони и другие нарушения восстановления разрывов ДНК
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6)
- одновременное использование живых вакцин

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

Глубокая миелосупрессия с панцитопенией - это желаемый терапевтический эффект кондиционирующего лечения на основе тресульфата, наблюдаемый у всех пациентов. Поэтому рекомендуется часто контролировать количество клеток крови до восстановления кроветворной системы.

Во время фаз тяжелой нейтропении (средняя продолжительность нейтропенического периода составляет 14-17,5 дней у взрослых и 21-24 дня у пациентов педиатрической популяции) риск инфицирования повышается. Поэтому следует рассмотреть вопрос о профилактическом или эмпирическом противoinфекционном лечении (бактериальном, вирусном, грибковом). Факторы роста (G-CSF, GM-CSF), тромбоциты и/или эритроциты должны поддерживаться в соответствии с показаниями

Вторичные злокачественные новообразования

Вторичные злокачественные новообразования являются хорошо известными осложнениями у лиц, долгосрочно выживших после аллоТГСК. Насколько тресульфат способствует их возникновению, неизвестно. Пациенту следует объяснить возможный риск повторного злокачественного новообразования. На основе данных о людях тресульфат был классифицирован Международным агентством по изучению рака (IARC) как канцероген для человека.

Мукозит

Мукозит полости рта (включая высокую степень тяжести) - очень частый

нежелательный эффект кондиционирующего лечения на основе треосульфана с последующей аллоТГСК (см. раздел 4.8). Рекомендуется использовать методы профилактики мукозита (например, местные противомикробные препараты, защитные барьерные средства, лед и адекватная гигиена полости рта).

Вакцины

Не рекомендуется одновременное использование живых аттенуированных вакцин.

Фертильность

Треосульфан может ухудшить фертильность. Поэтому мужчинам, принимающим треосульфан, рекомендуется не заводить ребенка в течение и до 6 месяцев после лечения, а также обращаться за советом по криоконсервации спермы до лечения из-за возможности необратимого бесплодия из-за терапии треосульфаном.

Подавление функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы обычно возникают у пациенток в пременопаузе (см. раздел 4.6).

Педиатрическая популяция

Судороги

Имеются отдельные сообщения о возникновении судорог у младенцев (в возрасте до 4 месяцев) с первичным иммунодефицитом после лечения треосульфаном в сочетании с флударабином или циклофосфамидом. Поэтому младенцев в возрасте до 4 месяцев следует контролировать на предмет наличия признаков неврологических побочных реакций. Хотя нельзя доказать, что причиной был треосульфан, можно рассмотреть возможность использования клоназепама для профилактики у детей младше 1 года.

Респираторные, торакальные и средостенные расстройства.

Была обнаружена значительная связь между возрастом и респираторной токсичностью у пациентов педиатрической популяции, получавших кондиционирующее лечение на основе треосульфана.

Дети младше одного года (в основном незлокачественные, особенно иммунодефицитные заболевания) испытывали более сильную респираторную токсичность III/IV степени, возможно, из-за легочных инфекций, которые уже существовали до начала кондиционирующего лечения.

Кожные заболевания

Пеленочный дерматит может возникнуть у маленьких детей из-за выведения треосульфана с мочой. Поэтому подгузники следует часто менять в течение 6-8 часов после каждой инфузии треосульфана

Экстравазация

Треосульфан относится к раздражителем. Внутривенное введение следует производить безопасным способом. При подозрении на экстравазацию следует предпринять общие меры безопасности. Никакие конкретные меры не имеют доказательств к рекомендации.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При химиотерапии высокими дозами взаимодействия треосульфана не наблюдалось.

Подробные исследования *in vitro* не исключили полностью потенциального взаимодействия между высокими концентрациями треосульфана в плазме и субстратами CYP3A4, CYP2C19 или P-gp. Поэтому лекарственные препараты с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин), которые являются субстратами для CYP3A4, CYP2C19 или P-gp, не следует назначать во время лечения треосульфаном.

Влияние треосульфана на фармакокинетику флударабина неизвестно.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста / Противозачаточные средства у мужчин и женщин

И сексуально активные мужчины, и женщины детородного возраста должны использовать эффективные противозачаточные средства во время лечения и в течение 6 месяцев после него.

Беременность

Нет данных о применении тресульфана беременными. Исследования на животных недостаточны в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Тресульфан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли тресульфан с грудным молоком. Во время лечения тресульфаном следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Тресульфан может снизить фертильность у мужчин и женщин. Мужчинам следует проконсультироваться по поводу криоконсервации спермы перед лечением из-за возможности необратимого бесплодия.

Как известно, другие алкилирующие кондиционирующие агенты тресульфана могут вызывать подавление функции яичников и аменорею с симптомами менопаузы у женщин в пременопаузе.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Тресульфан оказывает умеренное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. Вероятно, что определенные побочные реакции тресульфана, такие как тошнота, рвота или головокружение, могут повлиять на эти функции.

4.8. Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Глубокая миелосупрессия/панцитопения является желаемым терапевтическим эффектом кондиционирующей терапии и наблюдается у всех пациентов. Количество клеток крови обычно восстанавливается после ТГСК.

Наиболее часто наблюдаемые побочные реакции (взрослые/пациенты педиатрической популяции) после кондиционирующей терапии на основе тресульфана с последующей аллоТГСК включают инфекции (13,1%/11,4%), желудочно-кишечные расстройства (тошнота [39,5%/30,7%], стоматит [36,0%/69,3%]), рвота [22,5%/43,2%], диарея [15,6%/33,0%], боль в животе [10,4%/17%]), утомляемость (15,1%/2,3%), фебрильная нейтропения (11,3%/1,1%), отеки (7,8%/0%), сыпь (7,2%/12,5%), и увеличение аланинтрансаминазы (АЛТ [5,1%/9,1%]), аспартаттрансаминазы (АСТ [4,4%/8,0%]), гамма-глутамил-трансфераза (γ GT [3,7%/2,3%]) и билирубина (18,8%/5,7%).

Взрослые

Табличный список побочных реакций

Частота побочных реакций, указанная в таблице ниже, получена из 5 клинических испытаний (включая в общей сложности 564 пациентов), в которых тресульфан в сочетании с флударабином исследовался в качестве кондиционирующего лечения перед аллоТГСК у взрослых пациентов. Тресульфан вводили в дозе 10-14 г/м² ППТ в течение 3-х дней подряд.

Побочные реакции перечислены ниже по классам системных органов и по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (не может быть оценено на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)

Часто: сепсис^a

Неизвестно: септический шок^c

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисту и полипы)

Неизвестно: второе злокачественное новообразование, связанное с лечением

Нарушения кровоснабжения и лимфатической системы

Очень часто: миелосупрессия, панцитопения, фебрильная нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность

Нарушения обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита

Нечасто: гипергликемия

Неизвестно: ацидоз^b, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение электролитного баланса

Психиатрические расстройства

Часто: бессонница

Нечасто: состояние спутанности сознания

Неизвестно: возбуждение

Расстройства нервной системы

Часто: головная боль, головокружение

Нечасто: периферическая сенсорная нейропатия, внутричерепное кровоизлияние

Неизвестно: энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, экстрапирамидное расстройство, обморок, парестезия

Расстройства органов зрения

Неизвестно: сухость глаз

*Сердечные расстройства**

Часто: сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, синусовая аритмия)

Неизвестно: остановка сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, выпот в перикард

Сосудистые расстройства

Часто: гипертония, приливы

Нечасто: гематома, гипотензия

Неизвестно: эмболия, кровоизлияние

Респираторные, торакальные и средостенные расстройства

Часто: одышка, носовое кровотечение

Нечасто: пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки или гортани, кашель, боль в гортани, икота

Неизвестно: боль в ротоглотке, гипоксия, дисфония

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто: стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боли в животе

Часто: боль в полости рта, гастрит, диспепсия, запор, дисфагия

Нечасто: кровотечение во рту, вздутие живота, боль в пищеводе или желудочно-кишечная боль, сухость во рту

Неизвестно: желудочно-кишечное кровотечение, нейтропенический колит, эзофагит, анальное воспаление, изъязвление в ротовой полости

Гепатобилиарные расстройства

Нечасто: веноокклюзионная болезнь печени, гепатотоксичность

Неизвестно: печеночная недостаточность, гепатомегалия, печеночная боль

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Часто: макулопапулезная сыпь, пурпура, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд, алопеция

Нечасто: многоформная эритема, угревой дерматит, сыпь, гипергидроз
Неизвестно: генерализованная эритема, дерматит, некроз или язва кожи, гиперпигментация кожи^d, сухость кожи

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто: боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, артралгия, миалгия

Неизвестно: мышечная слабость

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: острое повреждение почек, гематурия

Неизвестно: почечная недостаточность, цистит^c, дизурия

Общие расстройства и состояния в месте введения

Очень часто: астенические состояния (утомляемость, астения, вялость)

Часто: отеки, гипертермия^e, озноб

Нечасто: внесердечная боль в груди, боль

Неизвестно: реакция в месте инъекции, ощущение холода

Исследования

Очень часто: повышенный билирубин в крови

Часто: увеличение трансаминазы (АЛТ/АСТ), γ GT, щелочной фосфатазы крови, С-реактивный белка, уменьшение веса, увеличение веса

Неизвестно: повышенный креатинин в крови, повышенная лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в крови.

^a Клинически или микробиологически подтвержденная инфекция с нейтропенией 3 или 4 степени (абсолютное количество нейтрофилов [АНК] $<1,0 \times 10^9 / \text{л}$) и сепсис

^b Ацидоз может быть следствием высвобождения метансульфоновой кислоты в результате активации/расщепления треоосульфана в плазме.

^c Отчеты о случаях (>2) после кондиционирующей терапии на основе треоосульфана, полученные из других источников

^d Бронзовая пигментация

^e Лихорадка при отсутствии нейтропении, когда нейтропения определяется как АНК $<1,0 \times 10^9 / \text{л}$

Описание отдельных побочных реакций

Инфекции

Общая заболеваемость инфекциями составила 13,1% (74/564). Наиболее частым типом была легочная инфекция (12/74 [16,2%]). Патогены включали бактерии (например, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирусы (например, цитомегаловирус [CMV], вирус Эпштейна-Барра [EBV], герпес), а также грибы (например, *Candida*). Уровень инфицирования был самым низким у пациентов, получавших режим дозирования 10 г/м² треоосульфана в день, с -4 до -2 дня (7,7%).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисту и полипы)

У одного из 564 взрослых пациентов (0,2%) развилось второе злокачественное новообразование (рак груди). Другие исследователи сообщили о еще нескольких случаях вторичных злокачественных новообразований после кондиционирующей терапии на основе треоосульфана. После длительной терапии общепринятыми дозами перорального треоосульфана у пациентов с солидными опухолями острый миелоидный лейкоз наблюдался у 1,4% из 553 пациентов.

Нарушения крови и лимфатической системы

Нарушения кровоснабжения наблюдались у 67 из 564 взрослых пациентов (11,9%). Наиболее частой побочной реакцией была фебрильная нейтропения (11,3%). Наименьшая частота проявления была отмечена при дозировке 10 г/м²/день, день от -4 до -2 (4,1%). Средняя продолжительность нейтропении (25%/75% перцентилей) составила 14 (12, 20) дней при дозе треоосульфана 10 г/м² и 17,5 (14, 21) дней при дозе треоосульфана 14 г/м².

Сердечные расстройства

Сердечные расстройства наблюдались у 25 пациентов (4,4%). Наиболее частыми побочными реакциями были сердечные аритмии, например, фибрилляция предсердий (1,2%), синусовая тахикардия (0,9%), наджелудочковая тахикардия (0,4%) и желудочковая экстрасистолия (0,4%). Отмечались единичные случаи остановки сердца, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Самая низкая частота сердечных расстройств наблюдалась при дозировке 10 г/м²/день, дни от -4 до -2 (2,7%).

Желудочно-кишечные расстройства

Желудочно-кишечные расстройства наблюдались у 383 пациентов (62,5%). Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (38,5%), стоматит (36,4%), рвота (22,5%), диарея (15,2%) и боль в животе (10,6%). Наименьшая частота таких побочных реакций наблюдалась при дозировке 10 г/м² в день, день от -4 до -2 (21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% и 6,7% соответственно).

Гепатобилиарные расстройства

Общая частота веноокклюзионной болезни печени (ВБП) составила 0,9% (5/564). ВБП наблюдался только при дозировке треоосульфана 14 г/м²/день. Ни один из случаев не был смертельным или опасным для жизни.

Педиатрическая популяция

Побочные реакции, указанные в таблице ниже, получены в результате двух клинических испытаний (включая в общей сложности 88 пациентов; средний возраст 8 лет [диапазон 0-17 лет]), в которых треоосульфан в сочетании с флударабином (и в основном с дополнением препарата тиотепа) применялся в качестве кондиционирующего лечения перед аллоТГСК у пациентов педиатрической популяции со злокачественными или доброкачественными заболеваниями. Треоосульфан вводили в дозе 10-14 г/м² ППТ три дня подряд.

Побочные реакции перечислены ниже по классам системных органов и по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (не может быть оценено на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

*Инфекции и инвазии**

Очень часто: Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисту и полипы)**

Неизвестно: второе злокачественное новообразование, связанное с лечением^a

*Нарушения крови и лимфатической системы**

Очень часто: миелосупрессия, панцитопения

Неизвестно: фебрильная нейтропения

Нарушения обмена веществ и питания

Неизвестно: алкалоз, нарушение электролитного баланса, гипомагниемия

*Расстройства нервной системы**

Неизвестно: головная боль, парестезия, судороги

Нарушения зрения

Неизвестно: кровоизлияние в конъюнктиву, сухость глаз

Сосудистые расстройства

Неизвестно: синдром утечки капилляров, артериальная гипертензия, гипотензия

Респираторные, торакальные и средостенные расстройства.

Часто: орофарингеальная боль, носовое кровотечение

Неизвестно: гипоксия

*Желудочно-кишечные расстройства**

Очень часто: стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боли в животе

Часто: дисфагия, боль в полости рта

Неизвестно: нейтропенический колит, диспепсия, проктит, желудочно-кишечные боли, запор

Гепатобилиарные расстройства

Неизвестно: вено-окклюзионная болезнь печени, гепатомегалия, гепатотоксичность

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Очень часто: кожный зуд

Часто: эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, сыпь, эритема, кожная боль, гиперпигментация кожи^b, алопеция

Неизвестно: язва кожи, многоформная эритема, крапивница, буллезный дерматит, угревой дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пеленочный дерматит^a

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Неизвестно: боль в конечностях

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестно: острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит

Со стороны репродуктивной системы и нарушения молочной железы

Неизвестно: эритема мошонки

Общие расстройства и состояния в месте введения

Очень часто: гипертермия^c

Неизвестно: озноб, усталость, боль

Исследования

Часто: повышенные уровни АЛТ/АСТ, повышенный уровень билирубина

Неизвестно: повышенные уровень γ GT, повышенные уровень С-реактивного белка

* См. подробные разделы ниже

^a Отчеты о случаях (> 1) после кондиционирующей терапии на основе треосульфана, полученные из других источников

^b Бронзовая пигментация

^c Лихорадка при отсутствии нейтропении, когда нейтропения определяется как АНК <1,0 x 10⁹/л

Описание отдельных побочных реакций

Инфекции

Общая частота появления инфекций у 88 пациентов педиатрической популяции составила 11,4% (10/88) и, таким образом, сопоставима с таковой у взрослых. Частота была выше в детской возрастной группе 12-17 лет (6/35 [17,1%]) по сравнению с детьми младшего возраста (4/53 [7,5%]).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисту и полипы)

Один случай второго злокачественного новообразования (миелодиспластический синдром) был зарегистрирован у ребенка примерно через 12 месяцев после лечения серповидно-клеточной анемии на основе треосульфана.

Другие исследователи сообщили о пяти случаях второго злокачественного новообразования (миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз, саркома Юинга) после кондиционирующей терапии на основе треосульфана. Все пять пациентов педиатрической популяции получали аллоТГСК от первичных иммунодефицитов, то есть заболеваний с повышенным риском неоплазий как таковых.

Нарушения крови и лимфатической системы

Средняя продолжительность нейтропении (25%/75% перцентилей) составила 21 (16, 26) дня у пациентов педиатрической популяции со злокачественными заболеваниями и 24 (17, 26) дней у пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Расстройства нервной системы

Судороги в связи с инфекцией энцефалита были зарегистрированы у одного из 88 пациентов педиатрической популяции. В отчете инициированного исследователем исследования, проведенного с участием детей с первичным иммунодефицитом, перечислены четыре случая судорог, возникших после других схем кондиционирующей терапии на основе тресульфана (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы:

Основное токсическое действие тресульфана - глубокая миелоабляция и панцитопения. Кроме того, может возникнуть ацидоз, кожная токсичность, тошнота, рвота и гастрит. В отсутствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуемая доза тресульфана будет представлять собой передозировку.

Лечение:

Специфический антидот при передозировке тресульфана не известен. Следует тщательно контролировать гематологический статус и принимать энергичные поддерживающие меры в соответствии с медицинскими показаниями.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Алкилирующие препараты. Алкилсульфонаты. Тресульфан

Код АТХ L01AB02

Механизм действия

Тресульфан является пролекарством бифункционального алкилирующего агента с цитотоксической активностью по отношению к гемопоэтическим клеткам-предшественникам. Активность тресульфана обусловлена спонтанным превращением в промежуточный моноэпоксид и L-диэпоксибутан (см. раздел 5.2).

Эпоксиды образуют алкилатные нуклеофильные центры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и способны индуцировать перекрестные связи ДНК, которые считаются ответственными за истощение стволовых клеток и противоопухолевые эффекты.

5.2. Фармакокинетические свойства

Тресульфан - это пролекарство, которое спонтанно превращается в физиологических условиях (рН 7,4; 37 °С) в промежуточный моноэпоксид и L-диэпоксибутан с периодом полураспада 2,2 часа.

Абсорбция

После внутривенного введения пиковые уровни в плазме достигаются в конце инфузии. Максимальные уровни в плазме (среднее±стандартное отклонение) у взрослых пациентов после 2-часовой внутривенной инфузии тресульфана 10, 12 или 14 г/м² составили 306±94 мкг/мл, 461±102 мкг/мл и 494±126 мкг/мл, соответственно.

Распределение

Треосульфан быстро распределяется в организме; однако его проникновение через гематоэнцефалический барьер весьма ограничено (см. раздел 5.3). Объем распределения у взрослых пациентов составляет около 20–30 литров. Никакого накопления дозы при рекомендованном ежедневном лечении в течение трех дней подряд не наблюдалось.

Треосульфан не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

В физиологических условиях (рН 7,4, температура 37 °С) фармакологически неактивный треосульфан спонтанно (неферментативно) превращается в активный промежуточный моноэпоксид (S, S-EBDM = (2S, 3S)-1,2-эпоксибутан-3,4-диол-4-метансульфонат) и, наконец, в L-диэпоксибутан (S, S-DEB = (2S, 3S) -1,2: 3,4-диэпоксибутан).

В концентрациях до 100 мкМ треосульфан не оказывает однозначного эффекта на активность CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4 *in vitro*. Следовательно, треосульфан вряд ли будет участвовать или вносить вклад в потенциальные взаимодействия, опосредованные CYP450, *in vivo*.

Выведение

Концентрации треосульфана в плазме крови снижаются экспоненциально и лучше всего описываются процессом выведения первого порядка, приспособленным к двухкомпонентной модели.

Конечный период полувыведения ($T_{1/2 \beta}$) треосульфана, вводимого внутривенно (до 47 г/м²), составляет примерно 2 часа. Примерно 25-40% дозы треосульфана выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов, почти 90% из которых - в течение первых 6 часов после приема

Линейность/нелинейность

Регрессионный анализ площади под кривой ($AUC_{0-\infty}$) в зависимости от дозы треосульфана показал линейную корреляцию.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования треосульфана у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью не проводились, поскольку такие пациенты обычно исключаются из аллоТГСК. Около 25–40% треосульфана выводится с мочой; однако влияние функции почек на почечный клиренс треосульфана не наблюдалось.

Педиатрическая популяция

Обычный расчет дозы, просто основанный на ППТ, приводит к значительно более высокому воздействию (AUC) на детей меньшего возраста и младенцев с низким ППТ по сравнению с подростками или взрослыми. Следовательно, дозирование треосульфана у пациентов педиатрической популяции должно быть адаптировано к ППТ (см. раздел 4.2). Средний конечный период полувыведения треосульфана был сопоставим между различными возрастными группами и составлял от 1,3 до 1,6 часа

5.3 Данные доклинической безопасности

Благодаря своему алкилирующему механизму действия треосульфан характеризуется как генотоксичное соединение с канцерогенным потенциалом. Специфических исследований токсичности треосульфана у животных для репродуктивной системы и развития не проводилось. Однако во время испытаний на хроническую токсичность у крыс были значительно нарушены сперматогенез и функция яичников. В опубликованных литературных данных сообщается о гонадотоксичности треосульфана у самцов и самок мышей в препубертатном и пубертатном возрасте.

Опубликованные данные о лечении мышей и крыс L-диэпоксибутаном (продукт алкилирующей трансформации треосульфана) выявили нарушение фертильности, развития маточно-яичников и сперматозоидов

Исследования на молодых животных

В исследованиях токсичности на молодых крысах тресульфан вызывал незначительную задержку физического развития и немного задержку открытия влагалища у самок. У крыс наблюдалось очень низкое проникновение тресульфана через гематоэнцефалический барьер. Концентрации тресульфана в ткани мозга были на 95–98% ниже, чем в плазме. Однако было обнаружено примерно в 3 раза более высокое воздействие в ткани мозга молодых крыс по сравнению с молодыми взрослыми особями.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Нет

6.2 Несовместимость

В условиях отсутствия исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1000 мг или 5000 мг препарата помещают во флаконы из бесцветного стекла (тип I, ЕФ/ФСША), укупоренные хлорбутиловыми резиновыми пробками с алюминиевой обкаткой и пластиковой защитной крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Как и в случае со всеми цитотоксическими веществами, при обращении с тресульфаном следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Подготовленный персонал должен провести процедуру восстановления лекарственного препарата. При обращении с тресульфаном следует избегать вдыхания, контакта с кожей или слизистых оболочек (рекомендуется использование соответствующих защитных одноразовых перчаток, очков, халата и маски). При контакте с телом тщательно промыть водой с мылом, глаза промыть раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%). По возможности рекомендуется работать на специальном безопасном верстаке, оборудованном ламинарным потоком, с непроницаемой для жидкости абсорбирующей одноразовой пленкой. При утилизации предметов (шприцев, игл и т. д.), используемых для восстановления цитотоксических лекарственных препаратов, следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Используйте фитинги Люэра на всех шприцах и наборах. Рекомендуются иглы с большим отверстием, чтобы минимизировать давление и возможное образование аэрозоля. Последний также можно уменьшить с помощью вентиляционной иглы.

Беременный персонал должен быть исключен из работы с цитотоксиками.

Тресульфан обладает мутагенным и канцерогенным действием. Остатки лекарственного препарата, а также все материалы, которые использовались для восстановления и введения, должны быть утилизированы в соответствии со стандартными процедурами, применимыми к противоопухолевым агентам, в

соответствии с действующим законодательством в отношении утилизации опасных отходов.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Тел.: +49 4103 8006-100

Факс: +49 4103 8006-100

e-mail: contact@medac.de

7.1 УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДРУ

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55,

тел/факс: +7273962037, email: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 07.02.2023

Дата последней перерегистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>