

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «14» \_\_\_\_ 12 \_\_\_\_ 2023 г.  
№N069828, N069829

### 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 компонент режимов кондиционирования перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК):

- у взрослых пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями,
- у пациентов детского возраста старше одного месяца со злокачественными и незлокачественными заболеваниями.

##### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Введение треосульфана должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения кондиционирования с последующей аллоТГСК.

##### Режим дозирования

*Взрослые пациенты со злокачественными заболеваниями*

Треосульфан назначается в комбинации с флударабином.

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треосульфан в дозе 10 г/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (ППТ) в день в виде

- двухчасовой внутривенной инфузии в течение трех последовательных дней (дни -4, -3, -2) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана составляет 30 г/м<sup>2</sup>;
- Флударабин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> ППТ в день в виде получасовой внутривенной инфузии в течение пяти последовательных дней (дни -6, -5, -4, -3, -2) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м<sup>2</sup>;
- В дни -4, -3, -2 треосульфан следует вводить перед флударабином (режим FT<sub>10</sub>).

#### *Взрослые пациенты с незлокачественными заболеваниями*

Треосульфан назначается в комбинации с флударабином и тиотепой или без тиотепы.

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треосульфан в дозе 14 г/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>;
- Флударабин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> ППТ в день в виде получасовой внутривенной инфузии в течение пяти последовательных дней (-7, -6, -5, -4, -3) перед инфузией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м<sup>2</sup>;
- В дни -6, -5, -4 треосульфан следует вводить перед флударабином (режим FT<sub>14</sub>).
- Тиотепа в дозе 5 мг/кг массы тела два раза в день в виде двух внутривенных инфузий в течение 2–4 часов в день -2 перед инфузией стволовых клеток (день 0).

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек и печени*

При нарушении функции печени или почек легкой или средней степени коррекция дозы не требуется, однако у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или почек применение треосульфана противопоказано (см. раздел 4.3).

##### *Пациенты детского возраста со злокачественными и незлокачественными заболеваниями*

Треосульфан назначается в комбинации с флударабином и тиотепой (усиленный режим; режим FT<sub>10-14</sub>ТТ) или без тиотепы (режим FT<sub>10-14</sub>).

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треосульфан в дозе 10–14 г/м<sup>2</sup> 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 30–42 г/м<sup>2</sup>;
- Дозу треосульфана следует адаптировать к площади поверхности тела пациента следующим образом (см. раздел 5.2):

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза треосульфана (г/м <sup>2</sup> )
< 0.4	10.0
от ≥ 0.4 до < 0.9	12.0
≥ 0.9	14.0

- Флударабин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> ППТ в день в виде получасовой внутривенной инфузии в течение пяти последовательных дней (дни -7, -6, -5, -4, -3) перед инфузией стволовых

- клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м<sup>2</sup>;
- В дни -6, -5, -4 треосульфан следует вводить перед флударабином;
  - Тиотепа (усиленный режим – в дозе 5 мг/кг массы тела дважды в день), в виде двух внутривенных инфузий в течение 2–4 часов в день -2 перед инфузией стволовых клеток (день 0).

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

### **Способ применения**

Треосульфан предназначен для внутривенного введения в виде двухчасовой инфузии.

*Меры предосторожности, которые необходимо предпринять до начала работы с лекарственным препаратом и его введением*

При обращении с треосульфаном следует избегать вдыхания препарата, его контакта с кожей или слизистыми оболочками. Беременный персонал должен быть исключен из работы с цитотоксическими веществами.

Внутривенное введение следует выполнять с применением безопасных методов, чтобы избежать экстравазации (см. раздел 4.4).

*Инструкции по растворению (восстановлению) лекарственного препарата:*

1. Лиофилизат необходимо растворять (восстанавливать) в своем флаконе. Восстановленные растворы треосульфана затем можно объединить в другом флаконе большей вместимости или в контейнере из ПВХ или полиэтилена.
2. Чтобы избежать проблем с растворимостью лиофилизата, растворитель необходимо нагреть до 25–30 °С (не выше), например, с помощью водяной бани. Растворителем для препарата является раствор хлорида натрия 4.5 мг/мл (0.45%).
3. Перед добавлением растворителя содержимое флакона необходимо встряхнуть, чтобы добиться отделения лиофилизата от внутренней поверхности флакона. Данная процедура очень важна, так как добавление растворителя к лиофилизату, прилипшему к внутренней поверхности флакона, приводит к образованию комков. В случае образования комков их необходимо растворить путем энергичного встряхивания флакона.
4. Каждый флакон Треконди, содержащий 1000 мг треосульфана, восстанавливают в 20 мл предварительно нагретого (максимум 30 °С) раствора хлорида натрия 4.5 мг/мл (0.45%) путем встряхивания флакона. Каждый флакон Треконди, содержащий 5000 мг треосульфана, восстанавливают в 100 мл предварительно нагретого (максимум 30 °С) раствора хлорида натрия 4.5 мг/мл (0.45%) путем встряхивания флакона.
5. Для приготовления раствора хлорида натрия 4.5 мг/мл (0.45%) смешивают равные объемы раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) и воды для инъекций.
6. В 1 мл восстановленного раствора содержится 50 мг треосульфана. Восстановленный раствор представляет собой прозрачный бесцветный раствор. Раствор, содержащий какие-либо осадки, применять нельзя.

*Особые меры предосторожности при обращении*

При обращении с треосульфаном должны соблюдаться все меры предосторожности, требуемые при обращении с цитотоксическими препаратами.

Приготовление восстановленного раствора лекарственного препарата должен осуществлять специально обученный персонал. При обращении с треосульфаном следует избегать вдыхания препарата, его контакта с кожей или слизистыми оболочками (рекомендуется использовать подходящие одноразовые защитные перчатки, очки, халат и маску). В случае контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками необходимо тщательно промыть соответствующие участки кожи водой с мылом, глаза промыть раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%). Рекомендуется осуществлять работы на специальном безопасном рабочем месте, оборудованном ламинарным потоком, с впитывающей одноразовой пленкой, непроницаемой для жидкости. При утилизации материалов, использовавшихся для приготовления восстановленных растворов цитотоксических лекарственных препаратов (шприцов, игл и др.), следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Следует использовать шприцы и приспособления с соединителями типа Луер-лок. С целью минимизации давления и избежания возможного образования аэрозолей рекомендуется использовать иглы большого диаметра. Давление также может быть снижено путем использования вентилируемых игл.

Беременный персонал не должен допускаться к работе с цитотоксическими веществами.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- активные неконтролируемые инфекционные заболевания
- тяжелая сопутствующая сердечная, легочная, печеночная и почечная недостаточность
- анемия Фанкони и другие нарушения восстановления разрывов ДНК
- беременность (см. раздел 4.6)
- одновременная вакцинация живыми вакцинами

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *Миелосупрессия*

Глубокая миелосупрессия с панцитопенией является желаемым терапевтическим эффектом режимов кондиционирования на основе треосульфана, наблюдаемым у всех пациентов. Поэтому рекомендуется часто контролировать картину крови до восстановления системы кроветворения.

В периоды тяжелой нейтропении (средняя продолжительность периода нейтропении составляет 14–17.5 дней у взрослых и 20–22 дней у детей) увеличивается риск инфекций. Поэтому следует рассмотреть возможность профилактического или эмпирического противoinфекционного лечения (антибактериального, противовирусного, противогрибкового). При наличии показаний следует применять колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ), переливание тромбоцитов и/или эритроцитов.

#### *Вторичные злокачественные новообразования*

Вторичные злокачественные новообразования являются хорошо известным поздним осложнением у лиц, перенесших аллоТГСК. Насколько треосульфан способствует их возникновению, неизвестно. Пациентам следует объяснять возможный риск развития

вторичных злокачественных новообразований. На основании данных, полученных при применении препарата у людей, Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало тресульфат как канцероген для человека.

#### *Мукозит*

Мукозит полости рта (включая высокую степень тяжести) является очень частой нежелательной реакцией режимов кондиционирования на основе тресульфата с последующей аллоТГСК (см. раздел 4.8). Рекомендуется осуществлять профилактику мукозита (например, применение местных противомикробных препаратов, защитных барьерных средств, льда и поддержание адекватной гигиены полости рта).

#### *Вакцины*

Не рекомендуется одновременная вакцинация живыми аттенуированными вакцинами.

#### *Фертильность*

Тресульфат может способствовать снижению фертильности. Поэтому мужчинам, получающим тресульфат, рекомендуется воздерживаться от незащищенных половых актов в течение и до 6 месяцев после лечения, а также проконсультироваться по поводу криоконсервации спермы до начала лечения в связи с вероятностью развития необратимого бесплодия вследствие терапии тресульфатом.

У пациенток в пременопаузе часто развиваются подавление функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы (см. раздел 4.6).

#### *Дети*

##### *Судороги*

Имеются отдельные сообщения о возникновении судорог у младенцев (в возрасте до 4 месяцев) с первичным иммунодефицитом после кондиционирования тресульфатом в комбинации с флударабином или циклофосфамидом. Поэтому состояние младенцев в возрасте до 4 месяцев следует контролировать на наличие признаков нежелательных реакций со стороны нервной системы. Хотя не доказано, что причиной судорог являлся тресульфат, может быть рассмотрена возможность применения клоназепама для профилактики судорог у детей младше 1 года.

##### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Была обнаружена значительная взаимосвязь между возрастом и респираторной токсичностью у пациентов детского возраста, получавших кондиционирование на основе тресульфата.

У детей младше одного года (преимущественно с незлокачественными заболеваниями, особенно с иммунодефицитами) чаще развивалась респираторная токсичность III/IV степени, возможно, из-за легочных инфекций, которые уже существовали до начала кондиционирования.

##### *Кожные заболевания*

У маленьких детей может возникнуть пеленочный дерматит, так как тресульфат выводится с мочой. Поэтому в течение 6–8 часов после каждой инфузии тресульфата следует часто менять подгузники.

##### *Экстравазация*

Тресульфат обладает раздражающим действием. Внутривенное введение следует проводить безопасным способом. При подозрении на экстравазацию следует предпринять общие меры предосторожности. Рекомендации по точным мероприятиям,

доказавшим свою эффективность, отсутствуют.

#### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

При химиотерапии высокими дозами тресульфана взаимодействия с другими лекарственными препаратами не наблюдались.

Более глубокие исследования *in vitro* полностью не исключили возможное взаимодействие между тресульфаном, находящимся в плазме в высоких концентрациях, и субстратами CYP3A4, CYP2C19 или P-гликопротеина (P-gp). Фармакокинетическое моделирование, основанное на физиологических параметрах, показало слабое ( $1.25 < \text{соотношение AUC} < 2$ ) и умеренное ( $2 \leq \text{соотношение AUC} < 5$ ) взаимодействие тресульфана с CYP3A4, слабое взаимодействие с CYP2C19 и незначительное взаимодействие (соотношение AUC  $< 1.25$ ) с P-gp. Поэтому во время терапии тресульфаном не следует назначать лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном (например, дигоксин), которые являются субстратами для CYP3A4 или CYP2C19.

Учитывая режимы дозирования и фармакокинетические параметры лекарственных препаратов, входящих в режимы кондиционирования (например, период полувыведения), вероятность взаимодействия может быть снижена до «отсутствия взаимодействия» (соотношение AUC  $< 1.25$ ), если другие лекарственные препараты будут вводиться за 2 часа до или через 8 часов после 2-часовой внутривенной инфузии тресульфана.

Влияние тресульфана на фармакокинетику флударабина неизвестно.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### *Женщины детородного возраста / Контрацепция у мужчин и женщин*

Сексуально активные мужчины и женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после её окончания.

##### *Беременность*

Данные о применении тресульфана у беременных женщин отсутствуют. Данные исследований репродуктивной токсичности на животных являются недостаточными (см. раздел 5.3). Тресульфан противопоказан во время 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 вопросу криоконсервации спермы до начала лечения по причине вероятности развития необратимого бесплодия.

Как и другие алкилирующие лекарственные препараты, применяемые для кондиционирования, тресульфан может 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

Треосульфат оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. Скорее всего, данное влияние связано с нежелательными реакциями треосульфата, такими как тошнота, рвота или головокружение.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### *Краткое описание профиля безопасности*

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

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции (у взрослых пациентов/пациентов детского возраста) после кондиционирования на основе треосульфата с последующей аллоТГСК включают инфекции (10.1%/11.6%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота [38.0%/26.4%], стоматит [36.4%/66.1%], рвота [22.5%/42.1%], диарея [14.4%/33.1%], боль в области живота [9.6%/17.4%]), утомляемость (14.4%/1.7%), гепатотоксичность (0.3%/26.4%), фебрильная нейтропения (10.1%/1.7%), снижение аппетита (8.0%/0.8%), макулопапулезная сыпь (5.2%/7.4%), зуд (2.8%/10.7%), алоpecia (1.5%/9.9%), лихорадка (4.1%/13.2%), отеки (6.2%/0.8%), сыпь (0.7%/5.8%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ [4.9%/10.7%]), аспаратаминотрансферазы (АСТ [4.1%/6.6%]) и билирубина (17.1%/6.6%).

##### *Взрослые пациенты*

##### Табличный перечень нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, указанная ниже в таблице, получена в ходе 5 клинических исследований (включаящих в общей сложности 613 пациентов), в которых треосульфат в сочетании с флударабином исследовался как компонент режимов кондиционирования перед аллоТГСК у взрослых пациентов. Треосульфат вводили в дозе 10–14 г/м<sup>2</sup> ППТ в течение 3-х последовательных дней.

Ниже приведены нежелательные реакции в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте возникновения: 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 ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Инфекции и инвазии*	<b>Часто</b> Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис <sup>a</sup>  <b>Неизвестно</b>	<b>Часто</b> Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис <sup>a</sup>  <b>Неизвестно</b> Септический шок <sup>c</sup>

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Все нежелательные реакции / Частота</b>	<b>Нежелательные реакции 3–4 степени / частота</b>
	Септический шок <sup>c</sup>	
<b>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*</b>	<b>Неизвестно</b> Вторичные злокачественные новообразования, связанные с проводимой терапией	<b>Неизвестно</b> Вторичные злокачественные новообразования, связанные с проводимой терапией
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</b>	<b>Очень часто</b> Миелосупрессия, панцитопения, фебрильная нейтропения	<b>Очень часто</b> Миелосупрессия, панцитопения, фебрильная нейтропения
<b>Нарушения со стороны иммунной системы*</b>	<b>Часто</b> Гиперчувствительность	
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>	<b>Часто</b> Снижение аппетита  <b>Нечасто</b> Нарушение толерантности к глюкозе, включая гипергликемию и гипогликемию  <b>Неизвестно</b> Ацидоз <sup>b</sup>	<b>Часто</b> Снижение аппетита  <b>Нечасто</b> Нарушение толерантности к глюкозе, включая гипергликемию и гипогликемию  <b>Неизвестно</b> Ацидоз <sup>b</sup>
<b>Нарушения со стороны психики</b>	<b>Часто</b> Бессонница  <b>Нечасто</b> Спутанность сознания	<b>Неизвестно</b> Спутанность сознания
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	<b>Часто</b> Головная боль, головокружение  <b>Нечасто</b> Внутричерепное кровоотечение, периферическая сенсорная нейропатия  <b>Неизвестно</b>	<b>Нечасто</b> Головная боль  <b>Неизвестно</b> Энцефалопатия, внутричерепное кровоотечение, обморок, периферическая сенсорная нейропатия



<b>Системно-органный класс</b>	<b>Все нежелательные реакции / Частота</b>	<b>Нежелательные реакции 3–4 степени / частота</b>
	Энцефалопатия, экстрапирамидные расстройства, обморок, парестезия	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	<b>Неизвестно</b> Синдром «сухого глаза»	
<b>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</b>	<b>Нечасто</b> Вертиго (головокружение)	
<b>Нарушения со стороны сердца*</b>	<b>Часто</b> Сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, синусовая аритмия)  <b>Неизвестно</b> Остановка сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, перикардальный выпот	<b>Нечасто</b> Сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, синусовая аритмия)  <b>Неизвестно</b> Остановка сердца, инфаркт миокарда
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	<b>Часто</b> Повышение артериального давления, снижение артериального давления, «приливы»  <b>Нечасто</b> Гематома  <b>Неизвестно</b> Эмболия	<b>Нечасто</b> Повышение артериального давления  <b>Неизвестно</b> Эмболия

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<p><b>Часто</b> Одышка, кровотечение из носа</p> <p><b>Нечасто</b> Пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки или гортани, боль в гортани, икота</p> <p><b>Неизвестно</b> Боль в ротоглотке, кашель, дисфония</p>	<p><b>Нечасто</b> Одышка</p> <p><b>Неизвестно</b> Пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки, кровотечение из носа</p>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта *	<p><b>Очень часто</b> Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота</p> <p><b>Часто</b> Боль в полости рта, гастрит, диспепсия, запор, затруднения при глотании, боль в области живота, боль в пищеводе / желудочно-кишечном тракте</p> <p><b>Нечасто</b> Ротовое кровотечение, вздутие живота, сухость во рту</p> <p><b>Неизвестно</b> Кровотечение в желудочно-кишечном тракте, нейтропенический колит, эзофагит, воспаление в области анального отверстия</p>	<p><b>Часто</b> Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, боль в области живота</p> <p><b>Нечасто</b> Рвота, боль в полости рта, затруднения при глотании, боль в пищеводе / желудочно-кишечном тракте</p> <p><b>Неизвестно</b> Кровотечение в желудочно-кишечном тракте или из полости рта, нейтропенический колит</p>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	<p><b>Нечасто</b> Веноокклюзионная болезнь печени</p> <p><b>Неизвестно</b> Гепатотоксичность, увеличение печени</p>	<p><b>Неизвестно</b> Веноокклюзионная болезнь печени, гепатотоксичность</p>

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<p><b>Часто</b> Макулопапулезная сыпь, пурпура, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, кожный зуд, алопеция</p> <p><b>Нечасто</b> Мультиформная эритема, угревой дерматит, сыпь, сухость кожи</p> <p><b>Неизвестно</b> Некроз или изъязвление кожи, дерматит, гиперпигментация кожи<sup>d</sup></p>	<p><b>Нечасто</b> Макулопапулезная сыпь</p> <p><b>Неизвестно</b> Некроз кожи, пурпура, эритема</p>
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<p><b>Часто</b> Боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, артралгия</p> <p><b>Нечасто</b> Миалгия</p>	<p><b>Неизвестно</b> Боль в конечностях, боль в костях</p>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<p><b>Часто</b> Острое поражение почек, гематурия</p> <p><b>Нечасто</b> Боль в мочевыводящих путях</p> <p><b>Неизвестно</b> Почечная недостаточность, геморрагический цистит<sup>c</sup>, дизурия</p>	<p><b>Нечасто</b> Острое поражение почек</p> <p><b>Неизвестно</b> Гематурия</p>

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	<p><b>Очень часто</b> Астенические состояния (повышенная утомляемость, астения, сонливость)</p> <p><b>Часто</b> Отеки, лихорадка<sup>е</sup>, озноб</p> <p><b>Нечасто</b> Боль в груди несердечного происхождения, боль</p>	<p><b>Часто</b> Повышенная утомляемость</p> <p><b>Неизвестно</b> Боль в груди несердечного происхождения, лихорадка<sup>е</sup></p>
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	<p><b>Очень часто</b> Повышение уровня билирубина в крови</p> <p><b>Часто</b> Повышение уровней трансаминаз (АЛТ/АСТ), повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы (γГТ), повышение уровня С-реактивного белка, снижение или увеличение массы тела</p> <p><b>Нечасто</b> Повышение уровня щелочной фосфатазы</p> <p><b>Неизвестно</b> Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови</p>	<p><b>Часто</b> Повышение уровня билирубина в крови, повышение уровней трансаминаз (АЛТ/АСТ), повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы (γГТ)</p> <p><b>Нечасто</b> Повышение уровня С-реактивного белка</p> <p><b>Неизвестно</b> Повышение концентрации щелочной фосфатазы</p>

\* См. подробное описание ниже

<sup>a</sup> Клинически или микробиологически подтвержденные инфекции с нейтропенией 3 или 4 степени (абсолютное количество нейтрофилов [АКН]  $<1.0 \times 10^9 / \text{л}$ ) и сепсис

<sup>b</sup> Ацидоз может быть следствием высвобождения метансульфоновой кислоты в результате активации/расщепления тросульфана в плазме.

<sup>c</sup> Отчеты о случаях (>2) после кондиционирования на основе тросульфана, полученные из других источников

<sup>d</sup> Бронзовая пигментация

<sup>e</sup> Лихорадка при отсутствии нейтропении, когда нейтропения определяется как АКН  $<1.0 \times 10^9 / \text{л}$

#### *Описание отдельных нежелательных реакций*

spc (KZ-Russian) Trecondi 1 g/5 g powder for solution for infusion

National Version: 06/2023

### *Инфекции*

Общая частота инфекций составила 10.1% (62/613). В данную группу входили бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (50/613; 8.1%) и сепсис (12/613; 2%). Наиболее частой формой инфекции была легочная инфекция (10/62 [16.1%]). Возбудителями инфекций являлись бактерии (например, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирусы (например, цитомегаловирус [CMV], вирус Эпштейна-Барра [EBV]), а также грибы (например, *Candida*). В группу сепсиса входили сепсис (9/613; 1.5%), стафилококковый сепсис (2/613; 0.3%) и энтерококковый сепсис (1/613; 0.2%). Частота развития инфекций была самой низкой у пациентов, получавших режим кондиционирования треосульфаном в дозе 10 г/м<sup>2</sup> в сутки с -4 по -2 дни (8.1%).

### *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

У одного из 613 взрослых пациентов (0.2%) развилось вторичное злокачественное новообразование (рак молочной железы). Другие исследователи сообщили о еще нескольких случаях вторичных злокачественных новообразований после кондиционирования на основе треосульфана. После длительной пероральной терапии обычными дозами треосульфана пациентов с солидными опухолями у 1.4% из 553 пациентов развился острый миелоидный лейкоз.

### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нарушения со стороны крови наблюдались у 62 из 613 взрослых пациентов (10.1%). Наиболее частой нежелательной реакцией была фебрильная нейтропения (10.1%). Наименьшая частота фебрильной нейтропении была отмечена при режиме дозирования треосульфана 10 г/м<sup>2</sup> в день с -4 по -2 дни (4.4%).

Средняя продолжительность нейтропении (25%/75% перцентилей) составила 14 (12, 20) дней при дозе треосульфана 10 г/м<sup>2</sup> и 17.5 (14, 21) дней при дозе треосульфана 14 г/м<sup>2</sup>.

### *Нарушения со стороны сердца*

Нарушения со стороны сердца наблюдались у 21 пациента (3.4%). Наиболее частыми нежелательными реакциями были сердечные аритмии, например фибрилляция предсердий (1.0%), синусовая тахикардия (0.8%), наджелудочковая тахикардия (0.3%) и желудочковая экстрасистолия (0.3%). Отмечались единичные случаи остановки сердца, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Самая низкая частота нарушений со стороны сердца наблюдалась при режиме дозирования треосульфана 10 г/м<sup>2</sup> в день с -4 по -2 дни (2.6%).

### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 359 пациентов (61.8%). Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (38.0%), стоматит (36.4%), рвота (22.5%), диарея (14.4%) и боль в области живота (9.6%). Наименьшая частота таких нежелательных реакций наблюдалась при режиме дозирования треосульфана 10 г/м<sup>2</sup> в день с -4 по -2 дни (21.5%, 32.2%, 14.8%, 5.9% и 6.7% соответственно).

### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Общая частота веноокклюзионной болезни печени (ВБП) составила 0.8% (5/613). ВБП наблюдалась только при режиме дозирования треосульфана 14 г/м<sup>2</sup> в день. Ни один из случаев не являлся смертельным или жизнеугрожающим.

## Дети

Нежелательные реакции, приведенные в таблице ниже, получены в результате двух клинических исследований (включающих в общей сложности 121 пациента; средний возраст 7 лет [диапазон 0-17 лет]), в которых треосульфан в комбинации с флударABIном (и в основном дополнительно с тиотепой) применялся в режимах кондиционирования перед аллоТГСК у пациентов детского возраста со злокачественными или незлокачественными заболеваниями. Треосульфан вводили в дозе 10–14 г/м<sup>2</sup> ППТ в течение трех последовательных дней.

Ниже приведены нежелательные реакции в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте возникновения: 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 (невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Инфекции и инвазии	<b>Очень часто</b> Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	<b>Часто</b> Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*	<b>Неизвестно</b> Вторичные злокачественные новообразования, связанные с проводимой терапией <sup>a</sup>	<b>Неизвестно</b> Вторичные злокачественные новообразования, связанные с проводимой терапией <sup>a</sup>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	<b>Очень часто</b> Миелосупрессия, панцитопения  <b>Неизвестно</b> Фебрильная нейтропения	<b>Очень часто</b> Миелосупрессия, панцитопения  <b>Неизвестно</b> Фебрильная нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	<b>Неизвестно</b> Нарушение кислотно-щелочного баланса в организме, нарушение баланса электролитов, гипомагниемия, снижение аппетита	<b>Неизвестно</b> Нарушение кислотно-щелочного баланса в организме
Нарушения со стороны нервной системы	<b>Часто</b> Головная боль	<b>Неизвестно</b> Парестезия

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Все нежелательные реакции / Частота</b>	<b>Нежелательные реакции 3–4 степени / частота</b>
	<b>Неизвестно</b> Судорожные припадки, парестезия	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	<b>Неизвестно</b> Кровоизлияние в конъюнктиву, синдром «сухого глаза»	
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	<b>Неизвестно</b> Синдром повышенной проницаемости капилляров, повышение артериального давления, снижение артериального давления	<b>Неизвестно</b> Синдром повышенной проницаемости капилляров, снижение артериального давления
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	<b>Часто</b> Боль в ротоглотке, кровотечение из носа  <b>Неизвестно</b> Гипоксия, кашель	<b>Неизвестно</b> Гипоксия
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта *</b>	<b>Очень часто</b> Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боль в области живота  <b>Часто</b> Затруднения при глотании, воспаление в области анального отверстия, боль в полости рта  <b>Неизвестно</b> Нейтропенический колит, диспепсия, проктит, боль в деснах, боль в пищеводе, запор	<b>Очень часто</b> Стоматит/мукозит  <b>Часто</b> Затруднения при глотании, диарея, рвота, тошнота  <b>Неизвестно</b> Нейтропенический колит, боль в области живота, боль в пищеводе
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</b>	<b>Очень часто</b> Гепатотоксичность  <b>Неизвестно</b> Веноокклюзионная болезнь печени, увеличение печени	

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<p><b>Очень часто</b> Кожный зуд, алопеция</p> <p><b>Часто</b> Эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, крапивница, боль, гиперпигментация кожи<sup>d</sup></p> <p><b>Неизвестно</b> Кожная язва, многоформная эритема, буллезный дерматит, акнеформный дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пеленочный дерматит</p>	<p><b>Часто</b> Эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь</p> <p><b>Неизвестно</b> Эритема</p>
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<p><b>Неизвестно</b> Боль в конечностях</p>	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<p><b>Неизвестно</b> Острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит, гематурия</p>	<p><b>Неизвестно</b> Острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит</p>
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<p><b>Неизвестно</b> Эритема мошонки, боль в половом члене</p>	
Общие нарушения и реакции в месте введения	<p><b>Очень часто</b> Лихорадка<sup>c</sup></p> <p><b>Часто</b> Озноб</p> <p><b>Неизвестно</b> Отек лица, усталость, боль</p>	



Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / Частота	Нежелательные реакции 3–4 степени / частота
Лабораторные и инструментальные данные	<p><b>Очень часто</b> Повышение уровня аланинаминотрансферазы</p> <p><b>Часто</b> Повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня С-реактивного белка</p> <p><b>Неизвестно</b> Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы (γГТ)</p>	<p><b>Часто</b> Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в крови</p> <p><b>Неизвестно</b> Повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы (γГТ), повышение уровня С-реактивного белка</p>

\* См. подробное описание ниже

<sup>a</sup> Отчеты о случаях (> 1) после кондиционирования на основе треоосульфана, полученные из других источников

<sup>b</sup> Бронзовая пигментация

<sup>c</sup> Лихорадка при отсутствии нейтропении, когда нейтропения определяется как АКН <1.0 x 10<sup>9</sup>/л

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### Инфекции

Общая частота инфекций у 121 пациента детского возраста составила 11.6% (14/121) и сопоставима с таковой у взрослых. Частота инфекций была выше в детской возрастной группе 12–17 лет (6/39 [15.4%]) по сравнению с детьми младшего возраста (7/59 [11.9%]). *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

Сообщалось об одном случае развития вторичного злокачественного новообразования (миелодиспластический синдром) у ребенка с серповидно-клеточной анемией примерно через 12 месяцев после кондиционирования с применением треоосульфана.

В сообщениях, полученных от других исследователей, говорится о шести случаях вторичных злокачественных новообразований после кондиционирования на основе треоосульфана. Пять пациентов прошли аллотГСК по поводу первичных иммунодефицитов, то есть заболеваний с повышенным риском развития злокачественных новообразований. У этих пациентов развился миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз и саркома Юинга. У одного пациента с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом развился вторичный ювенильный хронический миелоидный лейкоз.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Средняя продолжительность нейтропении (25%/75% перцентилей) составила 22 (17, 26)

дня у пациентов детского возраста со злокачественными заболеваниями и 20 (15, 25) дней у пациентов с незлокачественными заболеваниями.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

У одного из 121 пациента детского возраста были зарегистрированы судороги на фоне инфекционного энцефалита. В отчете другого клинического исследования, проведенного у детей с первичным иммунодефицитом, указаны пять случаев судорог, возникших после применения других режимов кондиционирования на основе тресульфана (см. раздел 4.4).

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета Медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

## **4.9 Передозировка**

### *Симптомы:*

Основное токсическое действие тресульфана заключается в глубокой миелоабляции и панцитопении. Кроме того, возможно развитие ацидоза, кожной токсичности, тошноты, рвоты и гастрита. В случае непроведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рекомендуемые дозы тресульфана считаются передозировкой.

### *Лечение:*

Специфический антидот при передозировке тресульфана не известен. Необходим тщательный контроль гематологического статуса и своевременное принятие соответствующих мер по медицинским показаниям.

## **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 вещества, обладающего цитотоксической активностью в отношении гематопоэтических клеток-предшественников. Активность тресульфана обусловлена спонтанным превращением в промежуточный моноэпоксид и L-диэпоксидбутан (см. раздел 5.2).

Эпоксиды образуют алкилатные нуклеофильные центры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и способны индуцировать перекрестные связи ДНК, которые считаются

ответственными за подавление стволовых клеток и противоопухолевые эффекты.

#### *Фармакодинамические эффекты*

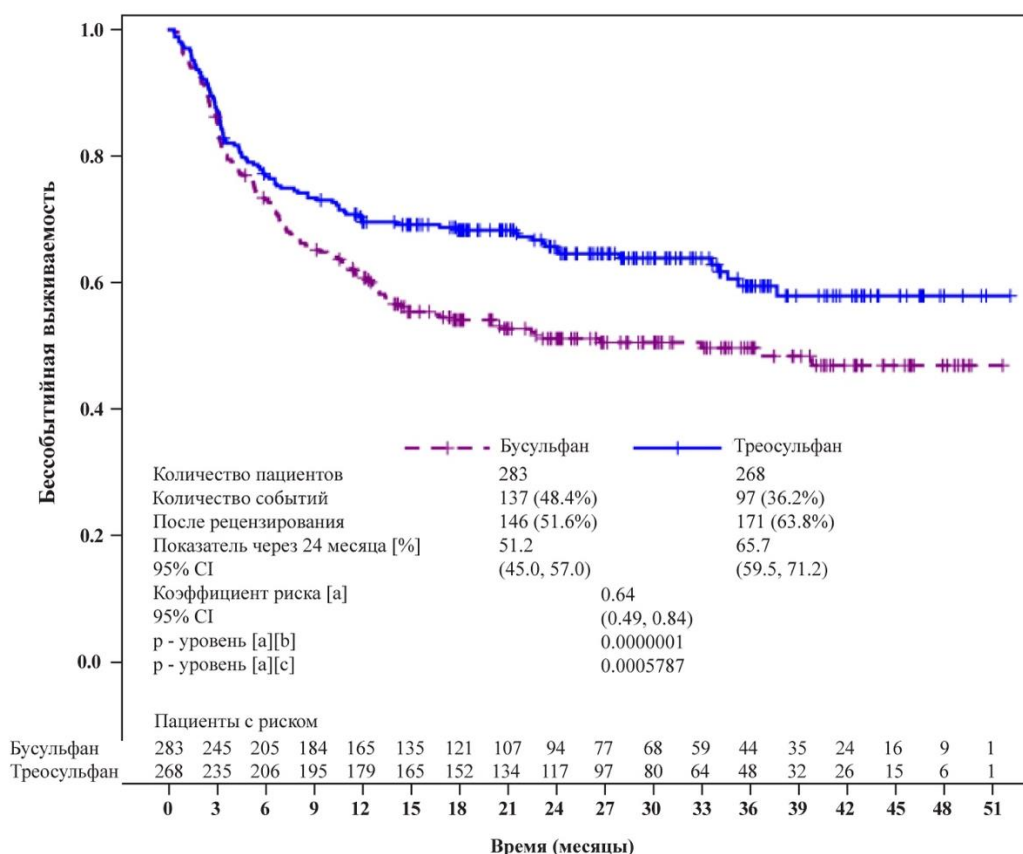
Треосульфат обладает противоопухолевой и антилейкемической активностью широкого спектра. Эта активность была продемонстрирована на трансплантированных мышам и крысам клеточных линиях лимфом/лейкозов, сарком и гепатом, ксенотрансплантатах опухолей человека, биопсиях опухолей человека и клеточных линиях.

Иммуносупрессивное действие треосульфата обусловлено его токсичностью в отношении примитивных и коммитированных клеток-предшественников, Т-клеток и натуральных киллеров, снижением насыщенности клетками первичных и вторичных лимфатических органов и превентивным действием на «цитокинный шторм», предшествующий развитию реакции «Трансплантат против хозяина» (РТПХ) и участвующий в патогенезе веноокклюзионной болезни печени.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

В основном исследовании III фазы взрослые пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) или миелодиспластическим синдромом (МДС) с повышенным риском летальности при проведении стандартных режимов кондиционирования вследствие возраста ( $\geq 50$  лет) или наличия сопутствующих заболеваний (значение индекса коморбидности при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [ИК ТГСК]  $> 2$ ) были рандомизированы для проведения кондиционирования по схеме с применением треосульфата  $3 \times 10$  г/м<sup>2</sup> в комбинации с флударабином (схема FT<sub>10</sub>; n = 268), либо по схеме с внутривенным введением бусульфана (суммарная доза 6.4 мг/кг) в комбинации с флударабином (схема FB2; n = 283) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). У 64 % пациентов был ОМЛ, у 36% – МДС. Средний возраст пациентов составил 60 лет (диапазон 31–70 лет); 25% пациентов были старше 65 лет. Первичной конечной точкой исследования была бессобытийная выживаемость (БСВ) в течение 2 лет. Событиями в данном исследовании являлись рецидив заболевания, отторжение трансплантата или смерть (в зависимости от того, что произошло раньше). В исследовании была статистически доказана не меньшая эффективность схемы FT<sub>10</sub> по сравнению с схемой FB2. Значение p, равное 0.0005787, указывает на превосходство треосульфата по сравнению с бусульфатом (Рисунок 1).

Рисунок 1: Оценка бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Майера (полный анализ)



<sup>a</sup> Скорректировано с учетом типа донора как фактора, группы риска и исследовательского центра в качестве страт с использованием регрессионной модели Кокса.

<sup>b</sup> Для оценки не меньшей эффективности треосульфана по сравнению с бусульфаном.

<sup>c</sup> Для оценки превосходства треосульфана над бусульфаном.

Анализ двухлетней бессобытийной выживаемости в различных заранее определенных подгруппах (в зависимости от типа донора, группы риска, заболевания, возрастной группы, индекса коморбидности ИК ТГСК, типа ремиссии на момент включения в исследование и различных комбинаций этих параметров) во всех случаях показал преимущество режима конденционирования с треосульфаном (коэффициент риска [HR] FT<sub>10</sub> против FB2 < 1) лишь с одним исключением (группа риска II пациентов с МДС; HR 1.18 [95% ДИ 0.61, 2.26]).

Остальные результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1: Результаты ТГСК через 24 месяца (полный анализ)

Параметр	Треосульфан	Бусульфан	Коэффициент риска <sup>b</sup> (95% ДИ)	P-уровень <sup>b</sup>
Количество пациентов	268	283		
Общая выживаемость <sup>a</sup> ; % (95% ДИ)	72.7 (66.8, 77.8)	60.2 (54.0, 65.8)	0.64 (0.48, 0.87)	0.0037

Кумулятивная частота рецидивов/прогрессирования; % (95% ДИ)	22.0 (16.9, 27.1)	25.2 (20.0, 30.3)	0.82 (0.59, 1.16)	0.2631
Кумулятивная частота летальности, связанной с трансплантацией; % (95% ДИ)	12.8 (9.2, 17.7)	24.1 (19.1, 30.2)	0.52 (0.34, 0.82)	0.0043
<i><sup>a</sup> На основе оценок по методу Каплана-Майера; <sup>b</sup> с поправкой на тип донора, группу риска и исследовательский центр с использованием регрессионной модели Кокса</i>				

Результаты в отношении развития «реакции трансплантат против хозяина» (РТПХ) представлены в Таблице 2.

*Таблица 2: Кумулятивная частота РТПХ (полный анализ)*

Параметр	Треосульфат	Бусульфат	P-уровень
Количество пациентов	268	283	
Острая РТПХ, все степени тяжести, % (95 % ДИ)	52.8 (46.8, 58.8)	57.2 (51.5, 63.0)	0.2038
Острая РТПХ, степень III/IV, % (95 % ДИ)	6.4 (3.4, 9.3)	8.1 (4.9, 11.3)	0.4267
Хроническая РТПХ <sup>a</sup> , % (95 % ДИ)	61.7 (55.1, 68.3)	60.3 (53.8, 66.7)	0.9964
Длительная хроническая РТПХ <sup>a</sup> , %, (95 % ДИ)	19.8 (14.5, 25.1)	28.6 (22.5, 34.7)	0.0750
<i><sup>a</sup> В течение до 2 лет после аллотГСК</i>			

Имеются ограниченные данные о режимах кондиционирования на основе треосульфата (схема FT<sub>14</sub> ± тиотепа; см. раздел 4.2.) у взрослых пациентов с незлокачественными заболеваниями (НЗЗ). Основными показаниями для аллотГСК с кондиционированием треосульфатом у взрослых пациентов с НЗЗ являются гемоглобинопатии (например, серповидноклеточная анемия, большая талассемия, первичные иммунодефициты, нарушение гемофагоцитарной функции, нарушение иммунной регуляции и недостаточность функции костного мозга).

В одном исследовании 31 пациенту с НЗЗ проводили кондиционирование по схеме FT<sub>14</sub> в сочетании с антитимоцитарным глобулином. Возраст пациентов варьировал от 0.4 до 30.5 лет, у 29% показатель ИК ТГСК > 2. Всем пациентам была проведена ТГСК, среднее время до приживания нейтрофилов составило 21 (от 12 до 46) день. Прогнозируемая общая двухлетняя выживаемость составила 90%. Полный ответ на лечение был отмечен у 28 пациентов (90%) по данным клинических симптомов и лабораторных показателей (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20 (12): 1996–2003).

В другом исследовании итальянской группы у 60 пациентов с большой талассемией (возраст 1–37 лет, в том числе 12 взрослых) проводили кондиционирование по схеме FT<sub>14</sub>

плюс тиотепа. У всех пациентов отмечено приживление трансплантата за исключением одного, умершего на +11 день; медиана времени восстановления нейтрофилов и тромбоцитов составила 20 дней. При средней продолжительности наблюдения 36 месяцев (диапазон от 4 до 73 месяцев) вероятность общей 5-летней выживаемости составила 93 % (95 % ДИ 83–97%). Различий в результатах между детьми и взрослыми не наблюдалось (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120 (2): 473–6).

Ретроспективный сравнительный анализ режимов кондиционирования на основе тресульфана (n = 16) и бусульфана (n = 81) у взрослых пациентов выявил вполне сопоставимые показатели выживаемости ( $70.3 \pm 15.1\%$  против  $69.3 \pm 5.5\%$ ), в то время как риск развития острой РТПХ был ниже в группе тресульфана (коэффициент риска 0.28; 95% ДИ 0.12-0.67; P = 0.004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92 (12): 1303-1310).

### Дети

Эффективность и безопасность кондиционирования на основе тресульфана оценивалась у 70 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ОМЛ, МДС и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), которым проводили кондиционирование с тресульфаном, флударабином с тиотепой (n = 65) или без тиотепы (n = 5). Дозу тресульфана подбирали в соответствии с площадью поверхности тела пациента и вводили в дозе 10, 12 или 14 г/м<sup>2</sup> ППТ в день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в дни -6, -5 и -4 перед инфузией стволовых клеток (день 0). 37 пациентов (52.9%) были младше 12 лет.

Ни у одного пациента не было отмечено первичной несостоятельности трансплантата, но у одного пациента с ОЛЛ наблюдалась вторичная несостоятельность трансплантата. Частота полного донорского химеризма составила 94.2% (90 % ДИ 87.2–98.0%) в день +28, 91.3% (90% ДИ 83.6–96.1%) в день +100 и 91.2% (90 % ДИ 82.4–96.5%) через 12 месяцев.

Общая выживаемость через 24 месяца составила 85.7% (90% ДИ 77.1–91.2%). В общей сложности 12 из 70 пациентов (17.1%) умерли, из них 8 пациентов от рецидива/прогрессии основного заболевания, 4 пациента в связи с осложнениями трансплантации. Отсутствие связанной с трансплантацией смертности до дня +100 после ТГСК (первичная конечная точка) составило 98.6% (90% ДИ 93.4–99.9%). Один пациент умер по причине, связанной с трансплантацией/лечением, до дня +100 после ТГСК. Связанная с трансплантацией смертность через 24 месяца составила 4.6% (90% ДИ 1.8–11.4%). У шестнадцати пациентов наблюдались рецидив/прогрессирование заболевания. Суммарная частота рецидивов/прогрессирования составила 23.0% (90% ДИ 14.7–31.3%) на месяц +24.

Далее эффективность и безопасность кондиционирования на основе тресульфана/флударабина±тиотепы оценивалась у 51 пациента с незлокачественными заболеваниями (первичные иммунодефициты, гемоглобинопатия, врожденные нарушения метаболизма и синдромы недостаточности костного мозга). Доза тресульфана была адаптирована в соответствии с площадью поверхности тела пациента, и препарат вводили в дозе 10, 12 или 14 г/м<sup>2</sup> ППТ в день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в дни -6, -5 и -4 перед инфузией стволовых клеток (день 0). Схема

дозирования была адаптирована в ходе исследования с учетом режимов дозирования в зависимости от площади поверхности тела, в результате 2 пациента получили более высокую дозу по сравнению с первоначальной схемой дозирования.

Пятьдесят оцениваемых пациентов, получавших референтную схему кондиционирования на основе бусульфана/флударабина ± тиотепа, являлись активной контрольной группой. Дозу бусульфана определяли в соответствии с массой тела пациента и вводили от 3.2 до 4.8 мг/кг в день в дни -7, -6, -5 и -4. Большинство пациентов (84% в обеих группах) получали усиленный режим с тиотепой с введением 2 разовых доз по 5 мг/кг массы тела пациента в день -2. Возраст большинства пациентов был от 28 дней до 11 лет (88.2% в группе кондиционирования с тресульфаном и 80% в группе кондиционирования с бусульфаном). Отсутствие связанной с трансплантацией смертности до дня +100 (первичная конечная точка) составило 100.0% (90% ДИ 94.3–100.0%) в группе кондиционирования с тресульфаном и 90.0% (90% ДИ 80.1–96.0%) в группе кондиционирования с бусульфаном. Общая выживаемость через 1 год составила 96.1% (90% ДИ 88.0–98.8%) при применении тресульфана и 88.0% (90% ДИ 77.9–93.7%) при применении бусульфана. В общей сложности у 2 пациентов (3.9%) в группе кондиционирования с тресульфаном и у 2 пациентов (4.0%) в группе кондиционирования с бусульфаном развилась первичная несостоятельность трансплантата, в то время как о вторичной несостоятельности трансплантата сообщалось у 9 пациентов (18.4%), получавших кондиционирование на основе тресульфана. Частота полного донорского химеризма была сопоставима между двумя группами.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Тресульфан представляет собой пролекарство, которое в физиологических условиях (рН 7.4; 37 °С) спонтанно превращается в промежуточный продукт моноэпоксид и L-диэпоксидбутан с периодом полувыведения 2.2 часа.

### *Абсорбция*

После внутривенного введения максимальная концентрация в плазме достигается к концу инфузии. Максимальные концентрации в плазме (среднее ± стандартное отклонение) у взрослых пациентов после 2-часовой внутривенной инфузии тресульфана в дозе 10, 12 или 14 г/м<sup>2</sup> составили 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл и 494 ± 126 мкг/мл, соответственно.

### *Распределение*

Тресульфан 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. При применении ежедневно в течение трех последовательных дней по рекомендованной схеме кумуляции тресульфана не наблюдалось.

Тресульфан не связывается с белками плазмы.

### *Биотрансформация*

В физиологических условиях (рН 7.4, температура 37°C) фармакологически неактивный тресульфан спонтанно (неферментативно) превращается в активный промежуточный моноэпоксид (S, S-EBDM = (2S, 3S)-1,2-эпоксидбутан-3,4-диол-4-метансульфонат) и затем в L-диэпоксидбутан (S,S-DEB=(2S,3S)-1,2: 3,4-диэпоксидбутан).

Треосульфан не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4 при применении тестостерона в качестве субстрата. Однако при применении мидазолама в качестве субстрата треосульфан оказался обратимым ингибитором CYP2C19 и 3A4. Треосульфан не ингибирует перенос субстратов различными транспортными белками, за исключением белков Pgp и MATE2 при применении треосульфана в очень высоких дозах.

#### *Выведение*

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

Период полувыведения в конечной фазе ( $T_{1/2 \beta}$ ) треосульфана, введенного внутривенно (в дозе до 47 г/м<sup>2</sup>), 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 введения.

#### *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 обычно таким пациентам аллоТГСК противопоказана. Около 25–40% треосульфана выводится с мочой; однако влияние функции почек на почечный клиренс треосульфана не наблюдалось.

#### *Дети*

Обычный расчет дозы на основании площади поверхности тела приводит к значительно более высокой экспозиции (AUC) треосульфана у детей младшего возраста и младенцев с низким значением площади поверхности тела по сравнению с подростками или взрослыми. В связи с этим расчет дозы треосульфана у пациентов детского возраста необходимо адаптировать к площади поверхности тела (см. раздел 4.2), что приводит к сопоставимому воздействию треосульфана у детей всех возрастных групп, соответствующему воздействию дозы 3 x 14 г/м<sup>2</sup> у взрослых.

Средний конечный период полувыведения треосульфана был сопоставим между различными возрастными группами и составлял от 1.3 до 1.6 часа.

Оценка фармакокинетики/фармакодинамики не выявила существенного изменения времени до приживления трансплантата в зависимости от AUC треосульфана.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Четырехнедельное субхроническое внутривенное введение треосульфана крысам привело к гематологическим изменениям, таким как снижение уровня лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов; относительно уменьшению массы селезенки и тимуса на фоне лимфоидной атрофии и угнетения костного мозга. Наблюдалась лимфогистиоцитарная инфильтрация в скелетной мускулатуре и гистопатологические изменения в мочевом пузыре. Признаки гематурии наблюдались преимущественно у самцов животных.

Ввиду алкилирующего механизма действия, треосульфан характеризуется как генотоксичное соединение с канцерогенным потенциалом. Специальные исследования



репродуктивной токсичности тресульфана и токсического влияния на развитие животных не проводились. Однако, в ходе исследований хронической токсичности у крыс наблюдалось существенное воздействие тресульфана на сперматогенез и функцию яичников. В опубликованных литературных данных сообщается о гонадотоксичности тресульфана у самцов и самок мышей в препубертатном и пубертатном возрасте.

В опубликованных данных о введении мышам и крысам L-диэпоксибутана (алкилирующий продукт превращения тресульфана) сообщалось о нарушениях фертильности, развития матки, яичников и сперматозоидов.

#### *Исследования на молодых животных*

В исследованиях токсичности на неполовозрелых крысах тресульфан вызывал незначительную задержку физического развития и задержку раскрытия влагалища у самок. У крыс наблюдалось очень низкое проникновение тресульфана через гематоэнцефалический барьер. Концентрации тресульфана в тканях мозга были на 95–98% ниже, чем в плазме. Однако, экспозиция в тканях мозга у неполовозрелых крыс оказалась примерно в 3 раза более высокой по сравнению с молодыми взрослыми особями.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Нет

### **6.2 Несовместимость**

По причине отсутствия исследований совместимости тресульфан нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3 Срок годности**

4 года

Не применять по истечении срока годности.

#### *Восстановленный раствор для инфузий*

После восстановления препарата в растворе хлорида натрия 4.5 мг/мл (0.45%), химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в течение 4 дней при температуре 25 °C.

С микробиологической точки зрения, в случаях, когда при растворении лиофилизата нельзя исключить риск микробной контаминации, раствор препарата следует использовать немедленно. Если приготовленный раствор не применен сразу, медицинский персонал несет ответственность за время и условия хранения.

Приготовленный раствор нельзя хранить в холодильнике (2 °C – 8 °C), так как это может привести к выпадению осадков.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °C.

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), закупоренные 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 неиспользованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Треосульфан обладает мутагенным и канцерогенным действием. Остатки лекарственного препарата, а также все материалы, которые использовались для приготовления раствора и введения, должны быть утилизированы в соответствии со стандартными процедурами, применимыми к противоопухолевым веществам, в соответствии с действующим законодательством в отношении утилизации опасных отходов.

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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 УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДРУ**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», г. Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон: +77273912706, email: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№025602

РК-ЛС-5№025603

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первичной регистрации: 07.02.2022

Дата последней перерегистрации: -

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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