

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «26» 03 2021 г.
№ N 037726, N 037730

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Треосульфан медак, 1 г, порошок для приготовления раствора для инфузий
Треосульфан медак, 5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Треосульфан

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

активное вещество - треосульфан 1 г или 5 г

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий. Белый кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Треосульфан медак отдельно или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами показан при паллиативной терапии эпителиальных опухолей яичников стадии II-IV (по классификации Международной Федерации акушеров и гинекологов (FIGO)).

При наличии противопоказаний к цисплатину Треосульфан медак назначается в режиме монотерапии. Во всех остальных случаях Треосульфан медак необходимо комбинировать с цисплатином.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение Треосульфаном медак проводится врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

Режим дозирования

В режиме монотерапии: Пациентам, ранее не проходившим химиотерапию, Треосульфан медак назначается в дозе 8 г/м² поверхности тела. Курс химиотерапии повторяется каждые 3-4 недели.

У пациентов с факторами риска (предшествующая терапия миелосупрессивными препаратами, предшествующая лучевая терапия, снижение кроветворных резервов костного мозга, вызванное другими причинами, общее ослабленное состояние) начальная доза Треосульфана медак не должна превышать 6 г/м² поверхности тела.

В комбинации с цисплатином: Треосульфан медак назначается в дозе 5 г/м² поверхности тела каждые 3-4 недели.

Изменение режима дозирования

Если после очередного введения Треосульфана медак отмечено снижение уровня лейкоцитов ниже 1 000/мкл или снижение уровня тромбоцитов ниже 25 000/мкл, при

следующем введении доза Треосульфана медак должна быть уменьшена на 1 г/м² поверхности тела.

Если к третьей неделе после введения Треосульфана медак уровень лейкоцитов не достиг 3 500/мкл, или уровень тромбоцитов не достиг 100 000/мкл, начало следующего курса должно быть отложено на одну неделю. Если по истечении этого срока данные показатели не достигли вышеуказанных значений, доза треосульфана должна быть уменьшена до 6 г/м² при монотерапии и до 3 г/м² в комбинации с цисплатином.

Если введение Треосульфана медак не привело к снижению уровня лейкоцитов ниже 3 500/мкл или уровня тромбоцитов – ниже 100 000/мкл, при следующем введении доза Треосульфана медак может быть увеличена на 1 г/м².

Способ применения

Треосульфан медак вводится в виде короткой внутривенной инфузии (продолжительностью 15–30 минут).

Треосульфан медак совместим с изотоническим раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) и с раствором глюкозы 5% (см. раздел 6.3).

При обращении с Треосульфаном медак необходимо соблюдать меры предосторожности, необходимые при работе с цитотоксическими средствами.

Продолжительность лечения

В случае ответа опухоли на терапию Треосульфаном медак лечение продолжают в течение 6 циклов. При отсутствии ответа на терапию, появлении признаков прогрессирования опухолевого процесса или развитии побочных эффектов, не позволяющих продолжать терапию Треосульфаном медак, введение препарата должно быть прекращено.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к треосульфану
- выраженное и продолжительное угнетение костного мозга
- беременность и кормление грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Изменения со стороны крови и контроль за показателями крови

Миелосупрессия является дозолимитирующим побочным эффектом Треосульфана медак и является обратимой после прекращения введения препарата. Она проявляется снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также снижением уровня гемоглобина. Так как подавление костного мозга носит кумулятивный характер, необходим более частый контроль показателей крови, начиная с третьего введения Треосульфана медак. Гематологический контроль особенно важен, когда Треосульфана медак назначается в сочетании с другой терапией, подавляющей костный мозг, например, с лучевой терапией.

Как правило, восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов до первоначального уровня происходит через 28 дней после введения Треосульфана медак.

Геморрагический цистит

По причине возможного развития геморрагического цистита пациентам рекомендуется пить больше жидкости в течение 24 часов после инфузии Треосульфана медак.

Вакцинация живыми вакцинами

Цитостатическая терапия может повышать риск генерализации инфекции после вакцинации живыми вакцинами. Поэтому, пациентам, проходящим лечение Треосульфаном медак, вакцинация живыми вакцинами не показана.

Экстравазация

При инфузионном введении Треосульфана медак необходимо использовать правильную технику для предотвращения попадания треосульфана во внесосудистое пространство (экстравазации), которое может приводить к болезненной воспалительной реакции со стороны близлежащих тканей. В случае экстравазации необходимо незамедлительно остановить инфузионное введение Треосульфана медак, а оставшийся раствор препарата ввести в другую вену.

Условия хранения восстановленного/разбавленного раствора

Восстановленный раствор в оригинальном флаконе

После растворения Треосульфана медак в воде для инъекций, раствор препарата физически и химически стабилен при комнатной температуре в течение 4 дней.

Необходимо принимать во внимание влияние микробиологических факторов.

Инфузионный раствор после разведения восстановленного раствора

После последующего разведения восстановленного раствора в физиологическом растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) или в 5% растворе глюкозы, раствор физически и химически стабилен в течение 4 суток при хранении при комнатной температуре в емкостях из стекла, ПВХ и полиэтилена.

Необходимо принимать во внимание влияние микробиологических факторов.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие виды взаимодействия

Имеется сообщение о снижении эффективности ибупрофена и хлорохина при одновременном применении с Треосульфаном медак.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщинам детородного возраста следует использовать надежные контрацептивные средства во время лечения Треосульфаном медак и в течение 3 месяцев после прекращения терапии.

Фертильность

Данные о влиянии Треосульфана медак на способность к деторождению отсутствуют. Доклинические исследования репродуктивной токсичности Треосульфана медак являются недостаточными (см. раздел 5.3).

Беременность

Отсутствуют данные по применению Треосульфана медак во время беременности. Поскольку нельзя исключить вредное воздействие треосульфана на плод, Треосульфан медак не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины диктует необходимость назначения Треосульфана медак.

При возникновении беременности во время лечения или после его окончания, пациенты должны быть проинформированы о необходимости прохождения генетической консультации.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли Треосульфан медак и его метаболиты в грудное молоко. Поэтому нельзя исключить риск воздействия треосульфана на новорожденных и младенцев. Треосульфан медак противопоказан во время кормления грудью (см. раздел 4.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Исследования по изучению влияния Треосульфана медак на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами не проводились. Тем не менее, тошнота и рвота, которые развиваются при введении Треосульфана медак, могут оказать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Побочным эффектом Треосульфана медак, приводящим к снижению дозы, является миелосупрессия, которая, как правило, является обратимой.

Ниже приведены побочные реакции в соответствии со следующей градацией в зависимости от частоты проявления: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), *неизвестно* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекции

Часто:

- инфекции (грибковые, вирусные, бактериальные)

Доброкачественные, злокачественные и недифференцированные новообразования, (включая кисты и полипы)

Менее часто:

- вторичные опухоли, развившиеся вследствие проводимой терапии (острый нелимфобластный лейкоз, миелома, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные нарушения)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто:

- миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия)

Очень редко:

- панцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко:

- аллергические реакции

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко:

- Аддисонова болезнь

Нарушения со стороны обмена веществ и пищеварения

Очень редко:

- гипогликемия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко:

- парестезии

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Очень редко:

- кардиомиопатия

Нарушения со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения

Очень редко:

- аллергический альвеолит, пневмония, легочный фиброз

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- рвота, тошнота

Менее часто:

- стоматит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко:

- желтуха, повышение печеночных ферментов

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто:

- алопеция, бронзовая пигментация кожи

Очень редко:

- эритема, крапивница, склеродермия, псориаз

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко:

- геморрагический цистит

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень редко:

- гриппоподобные симптомы, болезненная воспалительная реакция тканей (при экстравазации)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных препаратов с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственных средств. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственных препаратов через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях 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: тошнота, рвота, гастриты, угнетение костного мозга, которое иногда может быть необратимым.

Лечение: отмена препарата, переливание крови и симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ L01AB02.

Механизм действия

In vitro треосульфат метаболизируется без участия ферментов в диэпоксид (диэпоксидбутан) через образование моноэпоксида с периодом полувыведения 2,2 часа. Образующиеся эпоксиды взаимодействуют с нуклеофильными центрами ДНК и оказывают противоопухолевое действие посредством вторичных биологических механизмов. Моноэпоксиды также способны алкилировать нуклеофильные центры ДНК. Посредством химической реакции эти соединения прикрепляется к нуклеофильным центрам ДНК еще до того, как сформируется второе эпоксидное кольцо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутривенного введения треосульфат быстро распределяется в организме. Элиминация препарата происходит в соответствии с кинетикой 1-го порядка и периодом полувыведения ($t_{1/2\beta}$) 88 мин. Приблизительно 22% введенной дозы выделяется в неизменном виде с мочой в течение 24 часов, при этом 90% этого количества выводится в течение первых 6 часов после введения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

ЛД₅₀ у мышей составляет 3 360 мг треосульфата на 1 кг массы тела (при введении внутрь) и >2 500 мг треосульфата на 1 кг массы тела (при внутривенном введении).

ЛД50 у крыс составляет 2 575 мг треоосульфана на 1 кг массы тела (при введении внутрь) и 2 860 мг на 1 кг массы тела (при перитонеальном введении).

Подострая токсичность

При введении обезьянам подострой дозы (56–111 мг/кг/сутки) имели место нарушения кроветворения, при введении более высоких доз (222–445 мг/кг/сутки) были отмечены рвота, потеря аппетита и значительное снижение массы тела.

Хроническая токсичность

Введение треоосульфана крысам в течение 7 месяцев привело к снижению сперматогенеза у самцов и нарушениям менструального цикла у самок. В других органах изменений не было.

Канцерогенный и мутагенный потенциал

При длительном пероральном применении треоосульфана в 1,4 % случаев отмечено развитие острого нелимфобластного лейкоза.

Треоосульфан, как и другие алкилирующие цитостатические средства, обладает мутагенным потенциалом. Поэтому при лечении Треоосульфаном медак женщины детородного возраста должны использовать контрацептивные средства.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях на животных репродуктивная токсичность треоосульфана не изучалась. При изучении хронической токсичности на крысах были отмечены замедленный сперматогенез, отсутствие образования фолликулов и желтого тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Треоосульфан медак не содержит вспомогательных веществ.

6.2 Несовместимость

Треоосульфан медак нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворителями за исключением физиологического раствора хлорида натрия для инъекций 9 мг/мл (0.9%) и раствора глюкозы 5 % (см. раздел 4.4).

6.3 Срок годности

5 лет

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 1 г или 5 г препарата помещают во флаконы из бесцветного стекла (тип III, ЕФ), закупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками с алюминиевой обкаткой и пластиковой защитной крышкой.

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

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или отходов, оставшихся после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Приготовленные растворы, не использованные в течение 4 суток, подлежат уничтожению. При уничтожении Треоосульфана медак или отходов, оставшихся после его применения, должны соблюдаться все меры предосторожности по обращению с цитотоксическими препаратами.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ, Германия

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель
Тел.: +49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418
эл. адрес: contact@medac.de

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «медак фарма», г. Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55,
телефон, факс: +7 7273962037, эл. адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№121749
РК-ЛС-5№121750

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 28 октября 2015 года

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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