

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Треконди, 1 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Треконди, 5 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші зат: треосульфан.

Треконди, 1 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Препаратымен 1 құтының ішінде 1 г треосульфан бар.

Треконди, 5 г, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Препаратымен 1 құтының ішінде 5 г треосульфан бар.

6.6. бөліміне сәйкес дайындағанда инфузияға арналған 1 мл ерітіндінің құрамында 50 мг треосульфан бар.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Ақ түсті ұнтақ немесе кеукеті масса.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Треконди флударабинмен біріктіріліп қатерлі және қатерлі емес аурулары бар ересек пациенттерде және 1 айлық жастан үлкен балалар жасындағы пациенттерде гемопоэздік дің жасушаларын аллогенді трансплантациялау (аллоГДЖТ) алдында кондиционерлеу емінің құрамында қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Треконди қолданылуы кейіннен гемопоэздік дің жасушаларын аллогенді трансплантациялаумен (аллоГДЖТ) кондиционерлеу емін жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Дозалау режимі

Қатерлі жаңа түзілімдері бар ересек пациенттер

Треконди флударабинмен біріктірілімде қолданылады.

Ұсынылатын дозалары және қолдану сызбалары:

- Треконди дің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді үш күн бойы (-4, -3 және -2 күндері) екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне дене беткейі ауданына (ДБА) 10 г/м^2 дозада. Жалпы треосульфан дозасы 30 г/м^2 ;
- Флударабин дің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді бес күн бойы (-6, -5, -4 -3 және -2) 30-минуттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне ДБА 30 мг/м^2 дозада. Жалпы флударабин дозасы 150 мг/м^2 ;
- Треконди -4, -3 және -2 күндері флударабин алдында енгізілу керек (FT₁₀ сызбасы).

Қатерлі емес аурулары бар ересек пациенттер

Треконди флударабинмен және тиотепамемен немесе тиотепасыз біріктірілімде қолданылады.

Ұсынылатын дозалары және қолдану сызбалары:

- Трекондидің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді үш күн бойы (-6, -5 және -4 күндері) екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне ДБА 14 г/м² дозада. Жалпы треосульфандық дозасы 42 г/м²;
- Флударабиндің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді бес күн бойы (-7, -6, -5, -4 және -3) 30-минуттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне ДБА 30 мг/м² дозада. Жалпы флударабин дозасы 150 мг/м²;
- Треконди -6, -5 және -4 күндері флударабин алдында енгізілуі керек (FT₁₄ сызбасы).
- Тиотепадің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) -2 күні әрқайсысы 2-4 сағат бойы екі вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне екі рет 5 мг/кг дозада.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы тұлғалар

Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Бауыр немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр немесе бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа дәрежелі бұзылуында дозаны түзету қажет емес; бауыр немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде треосульфанды қолдану қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).

Балалар

Треконди флударабинмен және тиотепамен біріктірілімде (FT₁₀₋₁₄ТТ қарқынды режимі) немесе тиотепасыз (FT₁₀₋₁₄ сызбасы) қолданылады.

Ұсынылатын дозалар және қолдану сызбалары:

- Трекондидің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді үш күн бойы (-6, -5 және -4 күндері) екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне ДБА 10-14 г/м² дозада. Жалпы треосульфандық дозасы 30-42 г/м²;
Треосульфандық дозасын пациенттің ДБА аумағына келесі үлгіде икемдеу керек (5.2. бөлімін қараңыз):

Дене беткейінің ауданы (м ²)	Треконди дозасы (г/м ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4-тен < 0,9 дейін	12,0
≥ 0,9	14,0

- Флударабиндің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) бірізді бес күн бойы (-7, -6, -5, -4 және -3) 30-минуттық вена ішіне инфузия түрінде тәулігіне ДБА 30 мг/м² дозада. Жалпы флударабин дозасы 150 мг/м² құрайды;
- Треконди флударабиннің алдында енгізілуі керек;
- Тиотепа (қарқынды режим – тәулігіне екі рет 5 мг/кг дозада)дің жасушаларын трансплантациялау алдында (0 күні) -2 күні әрқайсысы 2-4 сағат бойы вена ішіне инфузиялар түрінде.

1 айлық жасқа дейінгі балаларда треосульфанды қауіпсіздігі мен тиімділігі қазіргі таңда анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Треконди екі сағаттық инфузия түрінде вена ішіне енгізіледі.

Дәрілік препаратпен жұмыс істеу және оны қолдану кезіндегі сақтану шаралары

Трекондимен жұмыс істегенде емдеу мекемесінде цитоуытты препараттармен жұмыс істеу кезінде қабылданған алдын ала сақтану шараларын қадағалау керек. Препаратты деммен ішке тартудан, оны теріге немесе шырышты қабықтарға тигізіп алудан аулақ болу керек. Жүкті әйелдердің цитоуытты заттармен жұмыс істеуіне жол берілмеуі тиіс.

Экстравазацияны болдырмау мақсатында вена ішіне енгізу қауіпсіз тәсілмен орындалу керек (4.4. бөлімін қараңыз).

Қолданар алдында дәрілік препарат ерітіндісін дайындау жөніндегі нұсқаулықтарды 6.6. бөлімінен қараңыз.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- треосульфанға аса жоғары сезімталдық;
- белсенді фазадағы бақыланбайтын инфекциялық аурулар;
- жүрек, өкпе, бауыр, бүйрек функциясының қатарлас ауыр бұзылуы;
- Фанкони анемиясы және ДНК репарациясының басқа бұзылулары;
- жүктілік (4.6. бөлімін қараңыз);
- тірі вакциналармен қатарлас вакцинация.

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтану шаралары

Миелосупрессия

Панцитопениямен терең миелосупрессия треосульфан негізінде кондиционерлеу емінің нысаналы емдеу әсері болып табылады және пациенттердің бәрінде байқалады. Осыған байланысты, қан тұзу жүйесін қалпына келтіруге дейін қан жасушаларының санын мезгіл-мезгіл бақылап отыру ұсынылады.

Ауыр нейтропения кезеңдерінде (нейтропения кезеңінің орташа ұзақтығы ересектерде 14-17,5 күнге және балаларда 20-22 күнге созылады) инфекция қаупі артады. Сондықтан инфекцияға қарсы (бактерияға қарсы, вирусқа қарсы немесе зеңге қарсы) профилактикалық немесе эмпирикалық емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Көрсетілімдер болғанда колония стимуляциялау факторларын (Г-КСФ, ГМ-КСФ), тромбоциттерді және/немесе эритроциттерді құюды пайдалану керек.

Салдарлы қатерлі ісіктер

Салдарлы қатерлі ісіктердің аллоГДЖТ жасаудан кейінгі ұзақ уақыт қадағалау кезеңінде білінген асқынулар екені жақсы белгілі. Треосульфанның олардың туындауына қаншалықты ықпал ететіні белгісіз. Пациентке салдарлы қатерлі жаңа түзілімнің болжамды қаупін түсіндіру керек. Препарат туралы деректер негізінде треосульфан Халықаралық обырды зерттеу жөніндегі агенттік (IARC) арқылы адам үшін канцероген ретінде жіктелді.

Мукозит

Ауыз қуысының мукозиті (ауыр дәрежелі мукозитті қоса) кейін аллоГДЖТ жасалатын треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінің өте жиі жағымсыз әсері болып табылады (4.8. бөлімін қараңыз). Мукозит профилактикасын (мысалы, микробқа қарсы жергілікті препараттарды, бөгеттік құралдарды, мұзды қолдану және ауыз қуысының талапқа сай гигиенасын қадағалау) жүзеге асыруға кеңес беріледі.

Вакциналар

Тірі аттенуирленген вакциналарды бір мезгілде пайдалану ұсынылмайды.

Фертильділік

Треосульфан фертильділік төмендеуіне ықпал етуі мүмкін. Демек, треосульфан қабылдап жүрген ерлерге емделген уақытта және ол аяқталған соң 6 ай ішінде балалы болмауға және треосульфанмен ем салдарынан қайтымсыз белсіздік ықтималдығына байланысты емдеу басталар алдында шәуһетті криоконсервациялау нұсқасын қарастыру ұсынылады.

Менопауза алдындағы пациент әйелдерде аналық бездер функциясының бәсеңдеуі және менопауза симптомдарымен аменорея жиі дамиды (4.6. бөлімін қараңыз).

Экстравазация

Треосульфанның тітіркендіргіш әсері бар. Вена ішіне енгізу қауіпсіз тәсілмен жүргізілу керек. Экстравазацияға күмән туындағанда жалпы қауіпсіздік шараларын қабылдау керек. Өз тиімділігін дәлелдеген нақты шаралар бойынша ұсынымдар жоқ.

Балалар

Құрысулар

Флударабинмен немесе циклофосфамидпен біріктіріп треосульфанмен кондиционерлеу емінен кейін бастапқы иммундық тапшылығы бар сәбилерде (4 айлық жасқа дейінгі) құрысулар дамуы туралы жекелеген хабарламалар бар. Сондықтан 4 айлық жасқа дейінгі сәбилердің жай-күйін жүйке жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялар белгілерінің болуы тұрғысынан бақылап отыру керек. Құрысуларға треосульфан себеп болуы дәлелденбесе де, 1 жасқа толмаған балаларда оның профилактикасы үшін клоназепамды пайдалану мүмкіндігі қарастыруға болады.

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар

Треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емін қабылдаған балалар жасындағы пациенттерде жас шамасы мен респираторлық уыттылығы арасында елеулі өзара байланыс анықталды.

Бір жасқа толмаған (көбінесе қатерлі емес аурулары, әсіресе, иммундық тапшылығы бар) балаларда III/IV дәрежелі респираторлық уыттылық жиірек дамыды, бұл кондиционерлеу емінің басталуына дейін де болған өкпе инфекциялары салдарынан болуы мүмкін.

Жөргектік дерматит

Кішкентай балаларда, треосульфан несеппен шығарылатындықтан, жөргектік дерматит пайда болуы мүмкін. Сондықтан треосульфанның әр инфузиясынан кейін 6-8 сағат бойы жаялықтарды жиірек ауыстырып отыру керек.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Треосульфанның өзара әрекеттесуі жоғары дозалармен химиялық ем кезінде байқалмады.

Толығырақ *in vitro* зерттеулері плазмадағы треосульфан жоғары концентрациялары мен CYP3A4, CYP2C19 немесе Р-гликопротеин (Р-рр) субстраттары арасында болуы мүмкін өзара әрекеттесуін толықтай жоққа шығармайды. Физиологиялық негізделген фармакокинетикалық модельдеу CYP3A4 үшін әлсізден ($\geq 1,25$ және < 2 AUC қатынасы) орташаға (≤ 2 және < 5 AUC қатынасы) дейінгі өзара әрекеттесуін, CYP2C19 үшін әлсіз әрекеттесуін және Р-рр үшін мардымсыз өзара әрекеттесуін ($< 1,25$ AUC қатынасы) болжады. Сондықтан треосульфанмен емдеу кезінде CYP3A4 немесе CYP2C19 үшін субстраттар болып табылатын емдік диапазоны тар дәрілік заттарды (мысалы, дигоксин) тағайындауға болмайды.

Бір мезгілде пайдаланылатын дәрілік препараттардың жалпы емдеу уақытын және тиісті фармакокинетикалық қасиеттерін (мысалы, жартылай шығарылу кезеңі) ескере отырып, егер бір мезгілде қолданылатын барлық дәрілік заттар треосульфанның 2-сағаттық вена ішіне инфузиясына дейін 2 сағат бұрын немесе одан кейін 8 сағаттан соң қабылданса, өзара әрекеттесу қуаты «өзара әрекеттесуінің болмауына» (AUC қатынасы $< 1,25$) дейін төмендеуі мүмкін.

Треосульфанның флударабин фармакокинетикасына ықпал етуі белгісіз.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу қабілеті бар әйелдер/Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер мен ерлер емдеу кезінде және ол аяқталған соң 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін қадағалауы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде треосульфанды қолдану туралы деректер жоқ. Жануарларда тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығына жүргізілген зерттеулердің деректері онымен шектеліп қалмайды (5.3. бөлімін қараңыз). Треосульфанды жүктілік кезінде қолдану қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).

Лактация

Треосульфанның емшек сүтімен бөліну-бөлінбеуі белгісіз. Треосульфанмен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату қажет.

Фертильділік

Треосульфан ерлер мен әйелдердің фертильді функциясын нашарлатуы мүмкін (4.4. бөлімін қараңыз). Қайтымсыз белсіздік болуы мүмкін екеніне орай, ерлер емдеудің алдында шәуһетті криоконсервациялау мәселесі жөнінде кеңес алу керек.

Басқа алкилдейтін кондиционерлеу заттарына қатысты белгілі болғандай, треосульфан менопауза алдындағы әйелдерде менопауза симптомдарымен аналық бездер функциясының бәсеңдеуін және аменореяны туындатуы мүмкін.

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Треосульфан көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне орташа әсер етеді. Аталған әрекеттерге жүрек айну, құсу немесе бас айналу сияқты треосульфанның жағымсыз реакциялары ықпал ете алады.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Терең миелосупрессия/панцитопения кондиционерлеу емінің нысаналы емдік әсері болып табылады және пациенттердің бәрінде байқалады. Қан жасушаларының саны, әдетте, ГДЖТ жасалған соң қалпына келеді.

АллоГДЖТ жасауға ұласатын треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейінгі ең көп жиі жағымсыз реакциялар (ересек пациенттерде/балалар жасындағы пациенттерде) жалпы инфекциялар (10,1%/11,6%), асқазан-ішек бұзылыстары (жүрек айну [38,0%/26,4%], стоматит [36,4%/66,1%], құсу [22,5%/42,1%], диарея [14,4%/33,1%], іштің ауыруы [9,6%/17,4%]), шаршау сезімі (14,4%/1,7%), гепатоуыттылық (0,3%/26,4%), фебрильді нейтропения (10,1%/1,7%), тәбет төмендеуі (8,0%/0,8%), макула-папулалық бөртпе (5,2%/7,4%), қышыну (2,8%/10,7%), алопеция (1,5%/9,9%), пирексия (4,1%/13,2%), ісіну (6,2%/0,8%), бөртпе (0,7%/58%) және аланинаминотрансфераза (АЛТ [4,9%/10,7%]), аспартатаминотрансфераза (АСТ [4,1%/6,6%]) деңгейінің және билирубин (17,1%/6,6%) концентрациясының жоғарылауы болып табылады.

Ересектер

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялар жиілігі ересек пациенттерде аллоГДЖТ алдындағы кондиционерлеу емінде треосульфан флударабинмен біріктіріліп зерттелген 5 клиникалық сынақ (жалпы жиынтығы, 613 пациент қамтылған) барысында алынды. Треосульфан бірізді 3 күн бойы ДБА 10-14 г/м² дозада енгізілді.

Кестеде жағымсыз реакциялар жиілігінің келесі бөліктеуі пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әр бөліктеудің шеңберінде жағымсыз реакциялар жиілігі олардың күрделілігінің кему ретімен ұсынылады.

Жүйе-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3-4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Инфекциялар және инвазиялар*	Жиі Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік), сепсис ^a Жиілігі белгісіз Сепсистік шок ^c	Жиі Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік), сепсис ^a Жиілігі белгісіз Сепсистік шок ^c
Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)*	Жиілігі белгісіз Жүргізілетін еммен байланысты салдарлы қатерлі ісік	Жиілігі белгісіз Жүргізілетін еммен байланысты салдарлы қатерлі ісік
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*	Өте жиі Миелосупрессия, панцитопения, фебрильді нейтропения	Өте жиі Миелосупрессия, панцитопения, фебрильді нейтропения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі Аса жоғары сезімталдық	
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Жиі Тәбет төмендеуі Жиі емес Глюкозаға төзімділіктің бұзылуы, гипергликемия мен гипогликемияны қоса Жиілігі белгісіз Ацидоз ^b	Жиі Тәбет төмендеуі Жиі емес Глюкозаға төзімділіктің бұзылуы, гипергликемия мен гипогликемияны қоса Жиілігі белгісіз Ацидоз ^b
Психикалық бұзылулар	Жиі Ұйқысыздық Жиі емес Сананың шатасуы	Жиілігі белгісіз Сананың шатасуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі Бас ауыру, бас айналу Жиі емес Бассүйекішілік қан кету, шеткері сенсорлық нейропатия Жиілігі белгісіз Энцефалопатия, экстрапирамидалық бұзылулар, естен тану, парестезия	Жиі емес Бас ауыру Жиілігі белгісіз Энцефалопатия, бассүйекішілік қан кету, естен тану, шеткері сенсорлық нейропатия
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз Көздің құрғап кетуі	
Есту мүшесі және құлақ иірі тарапынан бұзылулар	Жиі емес Вертиго	
Жүрек тарапынан	Жиі	Жиі емес

бұзылулар*	Жүрек аритмиялары (мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, синустық аритмия) Жиілігі белгісіз Жүректің тоқтап қалуы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, перикард жалқығы	Жүрек аритмиялары (мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, синустық аритмия) Жиілігі белгісіз Жүректің тоқтап қалуы, миокард инфарктісі
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Жиі Артериялық қысымның көтерілуі, артериялық қысымның төмендеуі, «қан кернеу» Жиі емес Гематома Жиілігі белгісіз Эмболиялар	Жиі емес Артериялық қысымның көтерілуі Жиілігі белгісіз Эмболиялар
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жиі Ентігу, мұрыннан қан кету Жиі емес Пневмонит, плевралық жалқық, жұтқыншақтың немесе көмейдің қабынуы, ауыз-жұтқыншақ ауыруы, ықылықтау Жиілігі белгісіз Көмейдің ауыруы, жөтел, дисфония	Жиі емес Ентігу Жиілігі белгісіз Пневмонит, плевралық жалқық, жұтқыншақ қабынуы, мұрыннан қан кету
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар*	Өте жиі Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айну, құсу Жиі Ауыз қуысының ауыруы, гастрит, диспепсия, іш қату, жұтынудың қиындауы, іштің ауыруы, өңештің немесе асқазан-ішек жолының ауыруы Жиі емес Ауыз қуысындағы қан кету, іштің кебуі, ауыз кеберсуі Жиілігі белгісіз Асқазандағы қан кету, нейтропениялық колит, эзофагит, анустық саңылау аумағының қабынуы	Жиі Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айну, іштің ауыруы Жиі емес Құсу, ауыз қуысының ауыруы, жұтынудың қиындауы, өңештің/асқазан-ішек жолының ауыруы Жиілігі белгісіз Асқазандағы немесе ауыз қуысындағы қан кету, нейтропениялық колит

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*	Жиі емес Бауырдың вена-окклюзиялық ауруы Жиілігі белгісіз Гепатоуыттылық, гепатомегалия	Жиілігі белгісіз Бауырдың вена-окклюзиялық ауруы, гепатоуыттылық
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Жиі Макула-папулалық бөртпе, пурпура, эритема, алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, терінің қышынуы, алопеция Жиі емес Көп пішінді эритема, безеулі дерматит, бөртпе, терінің құрғауы Жиілігі белгісіз Терінің некрозы немесе ойық жаралануы, дерматит, тері гиперпигментациясы^d	Жиі емес Макула-папулалық бөртпе Жиілігі белгісіз Тері некрозы, пурпура, эритема
Бұлшықет, сүйек және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиі Аяқ-қолдың ауыруы, арқаның ауыруы, сүйектер ауыруы, артралгия Жиі емес Миалгия	Жиілігі белгісіз Аяқ-қолдың ауыруы, сүйектер ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі Бүйректің жедел зақымдануы, гематурия Жиі емес Несеп шығару жолдарының ауыруы Жиілігі белгісіз Бүйрек жеткіліксіздігі, геморрагиялық цистит^c, дизурия	Жиі емес Бүйректің жедел зақымдануы Жиілігі белгісіз Гематурия
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Өте жиі Астения күйлері (қатты қалжырау, астения, апатия) Жиі Ісіну, дене температурасының көтерілуі^e, қалтырау Жиі емес Шығу тегі жүректен емес	Жиі Қатты қажу Жиілігі белгісіз Шығу тегі жүректен емес кеуденің ауыруы, дене температурасының көтерілуі^e

	кеуденің ауыруы, ауырсыну	
Зертханалық және құралмен тексеру деректері	Өте жиі Қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы Жиі Трансаминазалар (АЛТ/АСТ), гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің, С-реактивті ақуыз концентрациясының жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі немесе артуы Жиі емес Сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы Жиілігі белгісіз Қандағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейінің жоғарылауы	Жиі Қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы, трансаминазалар (АЛТ/АСТ), гаммаглутамилтрансфераза (γГТ) деңгейінің жоғарылауы Жиі емес С-реактивті ақуыз концентрациясының жоғарылауы Жиілігі белгісіз Қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы

* Толық сипаттамасы төменде берілген

^a 3 немесе 4 дәрежелі нейтропениямен клиникалық немесе микробиологиялық расталған инфекция (нейтрофилдердің абсолютті саны [НАС] $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) және сепсис

^b Ацидоз плазмадағы треосульфан белсенділенуі/ыдырауы нәтижесінде метансульфон қышқылының босап шығу салдарынан болуы мүмкін.

^c Басқа дереккөздерден алынған треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейінгі жағдайлар (> 2) жөніндегі хабарламалар

^d Қола реңдес пигментация

^e Нейтропения болмаған кездегі қызба; нейтропения НАС $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ болып белгіленеді.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Жалпы инфекциялар

Жалпы инфекциялар жиілігі 10,1% (62/613) құрады. Бұл бактериялық, вирустық және зеңдік инфекцияларға шалдығу (50/613; 8,1%) мен сепсисі (12/613; 2%) қамтиды. Инфекцияның ең көп жиі типі өкпе инфекциясы (10/62 [16,1%]) болды. Патогендері бактериялар (оның ішінде *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирустар (оның ішінде цитомегаловирус [CMV], Эпштейн-Барр вирусы [EBV]), сондай-ақ зеңдер (мысалы, *Candida*) болды. «Сепсис» термині сепсис (9/613; 1,5%), стафилококкты сепсис (2/613; 0,3%) және энтерококкты сепсисі (1/613; 0,2%) қамтыды. Инфекциялардың даму жиілігі -4 күннен -2 күнге дейінгі кезеңде треосульфанның тәулігіне 10 г/м² дозасымен емделген пациенттерде (8,1%) ең төмен болды.

Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)

613 ересек пациенттің біреуінде (062%) салдарлы қатерлі жаңа түзілім (сүт безінің обыры) дамыды. Басқа зерттеушілерден треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейін салдарлы қатерлі жаңа түзілімнің тағы бірнеше жағдайы жөнінде хабарламалар келіп түсті. Тығыз ісіктері бар пациенттерде пероральді қолданылған треосульфанның дағдылы дозаларымен ұзақ уақыт емдеуден кейін 553 пациенттің 1,4%-да жедел миелолейкоз байқалды.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Қан тарапынан бұзылулар 613 ересек пациенттің 62-де (10,1%) байқалды. Ең көп жиі жағымсыз реакция фебрильді нейтропения (10,1%) болды. Ең аз кездесу жиілігі -4 күннен -2 күнге дейінгі кезеңде тәулігіне 10 г/м² дозалау сызбасында (4,4%) білінді.

Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25%/75% процентиль) треосульфан 14 г/м² дозасында 14 (12, 20) тәулік, ал треосульфан 14 г/м² дозасында 17,5 (14, 21) тәулік құрады.

Жүрек тарапынан бұзылулар

Жүрек тарапынан бұзылулар 21 пациентте (3,4%) байқалды. Ең көп жиі жағымсыз реакциялары жүрек аритмиялары, мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы (1,0%), синустық тахикардия (0,8%), суправентрикулярлық тахикардия (0,3%) және қарыншалық экстрасистолия (0,3%) болды. Жүректің тоқтап қалуы, жүрек жеткіліксіздігі және миокард инфарктісінің бірлі-жарым жағдайлары болды. Жүрек тарапынан бұзылулардың ең аз кездесу жиілігі -4 күннен -2 күнге дейінгі кезеңде тәулігіне 10 г/м² дозамен сызбасында (2,6%) білінді.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар 359 пациентте (61,8%) байқалды. Ең көп жиі жағымсыз реакциялар жүрек айну (38,0%), стоматит (36,4%), құсу (22,5%), диарея (14,4%) және іштің ауыруы (9,6%) болды. Бұл жағымсыз реакциялардың ең аз жиілігі -4 күннен -2 күнге дейінгі кезеңде тәулігіне 10 г/м² дозада (тиісінше, 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% және 6,7%) байқалды.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Бауырдың вена-окклюзиялық ауруының (БВА) жалпы жиілігі 0,8% (5/613) құрады. БВА треосульфан 14 г/м²/тәулік дозаланғанда ғана дамыды. Осы жағдайлардың бір де бірі өлім қауіпті немесе өмірге қатерлі болмады.

Балалар

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз реакциялар треосульфан флударабинмен біріктіріліп (әрі негізінен тиотепамен біріктірілімде) қатерлі немесе қатерсіз аурулары бар балалар жасындағы пациенттерде аллоГДЖТ алдында кондиционерлеу емінде қолданылған екі клиникалық сынақ (орта жасы 7 жаста [диапазон 0-17 жас] болатын, жалпы жиынтығы, 121 пациент қамтылатын) барысында алынды. Треосульфан бірізді үш күн бойы ДБА 10-14 г/м² дозада енгізілді.

Кестеде жағымсыз реакциялар жиілігінің келесі бөліктелуі пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әр бөліктеу шеңберінде жағымсыз реакциялар жиілігі олардың күрделілігінің кему ретімен ұсынылды.

Жүйе-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3—4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Инфекциялар және инвазиялар*	Өте жиі Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік)	Жиі Инфекциялар (бактериялық, вирустық, зеңдік)
Қатерсіз, қатерлі	Жиілігі белгісіз	Жиілігі белгісіз

Жүйе-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3—4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)*	Жүргізілген еммен байланысты салдарлы қатерлі аурулар ^a	Жүргізілген еммен байланысты салдарлы қатерлі аурулар ^a
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*	Өте жиі Миелосупрессия, панцитопения Жиілігі белгісіз Фебрильді нейтропения	Өте жиі Миелосупрессия, панцитопения Жиілігі белгісіз Фебрильді нейтропения
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Жиілігі белгісіз Алкалоз, электролит теңгерімінің бұзылуы, гипомагниемия, тәбет төмендеуі	Жиілігі белгісіз Алкалоз
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*	Жиі Бас ауыру Жиілігі белгісіз Құрысулар, парестезиялар	Жиілігі белгісіз Парестезиялар
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз Конъюнктиваға қан құйылу, көздің құрғап кетуі	
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз Капиллярдан ағып кету синдромы, артериялық қысымның көтерілуі, артериялық қысымның төмендеуі	Жиілігі белгісіз Капиллярдан ағып кету синдромы, артериялық қысымның көтерілуі, артериялық қысымның төмендеуі
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жиі Ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, мұрыннан қан кету Жиілігі белгісіз Гипоксия, жөтел	Жиілігі белгісіз Гипоксия
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі Стоматит/мукозит, диарея, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы Жиі Жұтыну кезіндегі қиналу, анустық саңылаудың қабынуы, ауыз қуысының ауыруы Жиілігі белгісіз Нейтропениялық колит, диспепсия, проктит, қызыл иектің ауыруы, өңештің ауыруы, іш қату	Өте жиі Стоматит/мукозит Жиі Жұтыну кезіндегі қиналу, диарея, құсу, жүрек айну Жиілігі белгісіз Нейтропениялық колит, іштің ауыруы, өңештің ауыруы

Жүйе-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3—4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Өте жиі Гепатоуыттылық Жиілігі белгісіз Бауырдың вена-окклюзиялық ауруы, гепатомегалия	
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі Терінің қышынуы, алопеция Жиі Эксфолиативті дерматит, макула-папулалық бөртпе, бөртпе, эритема, есекжем, терінің ауырсынуы, тері гиперпигментациясы^b Жиілігі белгісіз Терінің ойық жаралары, көп пішінді эритема, буллезді дерматит, безеулі дерматит, алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, жөргектік дерматит^a	Жиі Эксфолиативті дерматит, макула-папулалық бөртпе Жиілігі белгісіз Эритема
Бұлшықет, сүйек және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз Аяқ-қолдың ауыруы	
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз Бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялық емес цистит, гематурия	Жиілігі белгісіз Бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялық емес цистит
Ұрпақ өрбіту жүйесі мен сүт бездері тарапынан бұзылудар	Жиілігі белгісіз Ұма эритемасы, жыныс мүшесінің ауыруы	
Жалпы бұзылулар мен енгізген жердегі реакциялар	Өте жиі Қызба^c Жиі Қалтырау Жиілігі белгісіз Беттің ісінуі, шаршау сезімі, ауырсыну	

Жүйе-ағзалық класс	Барлық жағымсыз реакциялар / жиілігі	3—4 дәрежелі жағымсыз реакциялар / жиілігі
Зертханалық және құралмен тексеру деректері	Өте жиі Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы Жиі Аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы, қандағы билирубин, С-реактивті ақуыз концентрациясының жоғарылауы Жиілігі белгісіз γГТ деңгейінің жоғарылауы	Жиі Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы, қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы Жиілігі белгісіз Аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы, γГТ деңгейінің жоғарылауы, С-реактивті ақуыз концентрациясының жоғарылауы

* Толық сипаттамасын төменнен қараңыз

^a Басқа дереккөздерден алынған треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейінгі жағдайлар (> 1) жөніндегі хабарламалар

^b Қола реңдес пигментация

^c Нейтропения болмаған кездегі қызба; нейтропения < 1,0 x 10⁹/л нейтрофилдердің абсолютті саны ретінде анықталады.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Инфекциялар

Балалар жасындағы 121 пациентте инфекциялардың жалпы жиілігі 11,6% (14/121) және ересектердегі жиілігімен салыстырмалы болды. Инфекциялар жиілігі 12-17 жас аралығындағы топта (6/39 [15,4%]), жасы кіші балалармен салыстырғанда, жоғары (7/59 [11,9%]) болды.

Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)

Треосульфан негізінде орақ пішіндес-жасушалы анемияның кондиционерлеу емінен кейін шамамен 12 ай өткен соң балада салдарлы қатерлі жаңа түзілім (миелодисплазиялық синдром) дамыған бір жағдай хабарланды.

Басқа зерттеушілерден треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емінен кейінгі салдарлы қатерлі жаңа түзілім дамыған алты жағдай жөнінде хабарламалар келіп түсті. Бес пациентке бастапқы иммунитет тапшылығына, яғни сол сияқты неоплазия қаупі жоғары болатын ауруларға қатысты аллоГДЖТ жасалды. Пациенттерде миелодисплазиялық синдром, жедел лимфобластты лейкоз және Юинг саркомасы дамыды. Гемофагоцитарлық лимфогистиоцитоз бір пациентте салдарлы ювенильді созылмалы миелоидты лейкоз туындады.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Нейтропенияның орташа ұзақтығы (25%/75% процентиль) қатерлі аурулары бар балалар жасындағы пациенттерде 22 (17, 26) күнге, ал қатерсіз аурулары бар пациенттерде 20 (15, 25) күнге созылды.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

121 пациенттің біреуінде инфекциялық энцефалит аясындағы құрысулар тіркелді. Бастапқы иммундық тапшылығы бар балаларда зерттеушінің бастамасымен өткізілген сынақ туралы

есепте треоульфан негізіндегі кондиционерлеудің басқа сызбаларын қолданудан кейін туындаған құрысулардың бес жағдайы көрсетілді (4.4 бөлімін қараңыз).

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында препаратты тіркеуден кейін күмән тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Ресей Федерациясы

Денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі федералдық қызмет (Росздравнадзор)

109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй, 1 құр.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электрондық пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru немесе npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Қазақстан Республикасы

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

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО)

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электрондық пошта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

Беларусь Республикасы

«Денсаулық сақтау саласындағы сараптамалар мен сынақтар орталығы» УК

220037, Минск қ., Товарищеский тұйық көш., 2а

Тел.: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электрондық пошта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

4.9. Артық дозалану

Треоульфанның негізгі уытты әсері терең миелоабляция және панцитопения болып жүзеге асады. Бұдан бөлек, ацидоз, тері уыттылығы, жүрек айну, құсу және гастрит дамуы мүмкін. Гемопозддік дің жасушаларының трансплантациясынан ерекшеленетін жағдайларда треоульфанның ұсынылатын дозасы артық дозалану болып табылады. Треоульфанмен артық дозалану кезіндегі спецификалық антидот белгісіз. Гематологиялық статусты мұқият бақылау және медициналық көрсетілімдер бойынша тиісті тиянақты шараларды дер мезгілінде қабылдау қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: ісікке қарсы дәрілер; алкилдеуші дәрілер; алкилсульфонаттар.

АТХ коды: L01AB02

Әсер ету механизмі

Треосульфан – гематопоездік ізашар-жасушаларға қатысты цитоуытты белсенділігі бар бифункционалдық алкилдеуші заттың ізашар дәрісі. Треосульфан белсенділігі аралық өнім – моноэпоксид пен L-диэпоксидбутанға өздігінен айналуымен жүзеге асады (5.2. бөлімін қараңыз).

Түзілген эпоксидбутандар дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНК) нуклеофил орталықтарын алкилдейді және дің жасушаларының деплециясына және ісікке қарсы әсеріне жауапты болып саналатын ДНК жіптерінің айқаспалы тігістерінің түзілуін индукциялау қабілетін иеленеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Треосульфанның ісікке қарсы және лейкемияға қарсы кең ауқымды белсенділігі бар. Бұл белсенділігі тышқандар мен егеуқұйрықтарға трансплантацияланған лимфомалар/лейкоздар, саркомалар мен гепатомаларда, адам ісігінің ксенотрансплантаттарында, адам ісіктерінің биопсияларында және жасушалық желілерде көрініс берді.

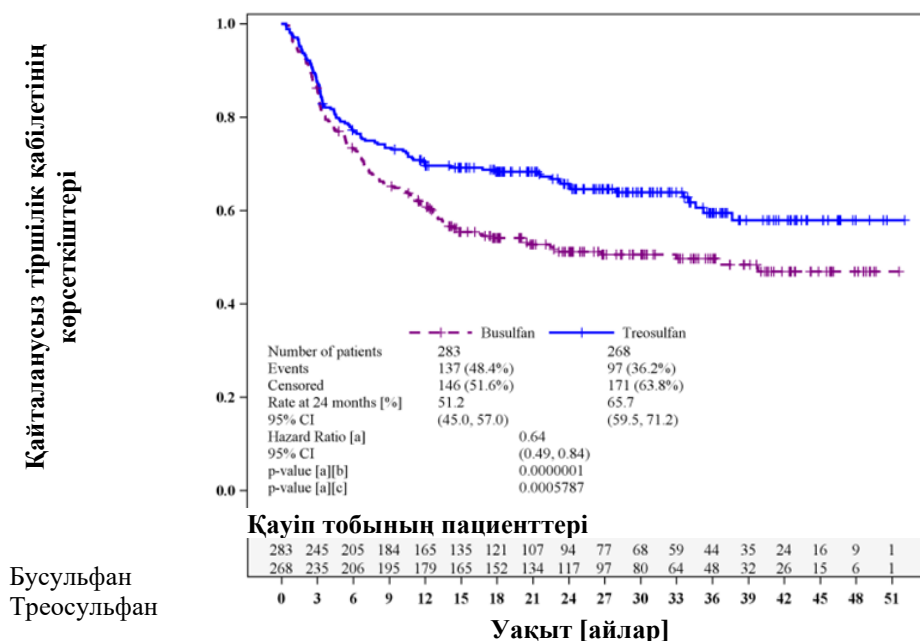
Треосульфанның имуносупрессиялық әсері оның қарапайым және ерекше жіктелген ізашар-жасушаларға, Т-жасушаларға және табиғи киллерлерге қатысты уыттылығымен, бастапқы және салдарлы лимфа ағзаларының жасушалармен қанығуының төмендеуімен және «Қожайынға қарсы трансплантат» реакциясының (ҚҚТР) дамуына жол ашатын және бауырдың вена-окклюзиялық ауруының патогенезіне қатысатын «цитокиндік дауыл» жөнінде ескерту әсерімен жүзеге асады.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

ІІІ фазадағы базистік зерттеуде жедел миелолейкоз (ЖМЛ) немесе миелодисплазиялық синдром (МДС) бар және жас шамасына (≥ 50 жас) немесе қатар жүретін аурулар (гемопоездік дің жасушаларын трансплантациялау кезіндегі коморбидтік индекс мәні [ГЖТ КИ] > 2) салдарынан стандартты кондиционерлеу емінің жоғары қаупі бар ересек пациенттер 3×10^6 г/м² треосульфанды флударабинмен біріктіріп пайдаланылған сызба бойынша (FT₁₀ сызбасы; n = 268) немесе бусульфан (жиынтық доза 6,4 мг/кг) флударабинмен біріктіріп вена ішіне енгізілетін сызба бойынша (FB2 сызбасы; n = 283) кейіннен гемопоездік дің жасушаларын аллогендік трансплантациялаумен (аллоГДЖТ) кондиционерлеу жүргізу үшін рандомизацияланды. Пациенттердің 64%-да ЖМЛ, 36%-да МДС болды. Пациенттердің орта жасы 60 жасты құрайды (диапазон 31-70 жас); пациенттердің 25%-ы 65 жастан асқан.

Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі 2 жыл ішінде оқиғасыз тіршілік қабілеті (ОТҚ) болды. Оқиғалар аурудың қайталануы, трансплантаттың қабылданбай ажырауы немесе өлім болып белгіленді (қайсысы бұрын орын алуына қарай). Референтті FB2 сызбасымен салыстырғанда, FT₁₀ сызбасының кем түспейтін тиімділігі статистикалық тұрғыда дәлелденді. 0,0005787 P мәні, бусульфанмен салыстырғанда, треосульфан артықшылығы анықталды (1 сурет).

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



- ^a Кокс регрессиялық моделін пайдалана отырып, фактор ретіндегі донор типін, страталар ретінде қауіп тобын және зерттеу орталығын есепке ала отырып, түзетілді.
- ^b Бусульфанмен салыстырғанда, треосульфанның кем түспейтін тиімділігін бағалау үшін.
- ^c Треосульфанның бусульфаннан артықшылығын бағалау үшін.

Алдын ала белгіленген (донор типіне, қауіп тобына, ауруға, жас тобына, ГЖТ КИ коморбидтік индексіне, зерттеуге қосылған сәттегі ремиссия статусына және осы параметрлердің әртүрлі біріктірілімдеріне қарай) әртүрлі қосалқы топтардағы екі жылдық оқиғасыз тіршілік қабілетінің талдауы жағдайлардың бәрінде тек бір айрықша белгісімен (үйлесімді тектес доноры (ҮТД) бар пациенттердің II қауіп тобы; HR 1,18 [95% СА 0,61, 2,26]) треосульфанмен режимнің (FB2 < 1 қарсы FT₁₀ [HR] қауіп коэффициенті) артықшылығын көрсетті.

Қалған нәтижелер 1 кестеде келтірілген.

1 кесте: 24 ай өткеннен кейінгі емдеу нәтижелері (толық талдау)

Параметр	Треосульфан	Бисульфан	Қауіптер қатынасы ^b (95% СА)	P мәні ^b
Пациенттер саны	268	283		
Жалпы тіршілік қабілеті ^a ; % (95% СА)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54.0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Қайталану/үдеудің қосынды жиілігі; % (95% СА)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1.16)	0,2631
Трансплантациялаумен байланысты өлімге ұшыраудың қосынды жиілігі; % (95% СА)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

^a Каплан-Мейер әдісі бойынша бағалау негізінде; ^b Кокс регрессиялық моделін пайдаланумен донор типін, қауіп тобын және зерттеу орталығын түзетумен

ҚТҚР қатысты нәтижелер 2 кестеде ұсынылды.

2 кесте: ҚТҚР жинақталған жиілігі (толық талдау)

Параметр	Треосульфан	Бисульфан	P мәні
Пациенттер саны	268	283	
Кез келген дәрежедегі жедел ҚТҚР, % (95% СА)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
III/IV дәрежелі жедел ҚТҚР, % (95% СА)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Созылмалы ҚТҚР ^a , % (95% СА)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Ұзаққа созылған ҚТҚР ^a , %, (95% СА)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a аллоГДЖТ-дан кейін 2 жылға дейінгі уақыт бойы			

Қатерлі емес аурулары (ҚЕА) бар ересек пациенттерде треосульфан негізіндегі кондиционерлеу емі туралы шектеулі ақпарат бар (FT₁₄ ± тиотепа сызбасы; 4.2. бөлімін қараңыз). ҚЕА бар ересек пациенттерде треосульфанмен кондиционерлеумен аллоГДЖТ үшін негізгі көрсетілімдер гемоглобинопатия (мысалы, орақ пішіндес-жасушалы анемия, ауқымды талассемия, бастапқы иммунитет тапшылығы, гемофагоцитарлық функцияның бұзылуы, иммундық реттеудің бұзылуы және сүйек кемігі функциясының жеткіліксіздігі) болып табылады.

Бір зерттеуде ҚЕА бар 31 пациентке антитимоцитарлық глобулинмен біріктірілген FT₁₄ сызбасы бойынша ем жүргізілді. Пациенттердің жасы 0,4-тен 30,5 жасқа дейін түрленді, 29%-да ГДЖТ КИ > 2 көрсеткіші болды. Пациенттердің бәріне ГДЖТ жасалды, нейтрофилдер кіріуге дейінгі орташа уақыт 21 күнге (12-ден 46 дейін) созылды. Болжанатын жалпы екі жылдық тіршілік қабілеті 90% құрады. Емдеуге толық жауап клиникалық симптомдар мен зертханалық талдаулар деректері бойынша 28 пациентте (90%) аталды (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20 (12): 1996-2003).

Басқа зерттеуде ауқымды талассемия бар 60 пациентте (1-37 жас аралығы, оның ішінде 12 ересек) тиотепаға қоса FT₁₄ сызбасы бойынша кондиционерлеу жүргізілді. Пациенттердің бәріне, +11 күні қайтыс болған біреуін қоспағанда, ГДЖТ жасалды; нейтрофилдер мен тромбоциттердің қалпына келу уақытының медианасы 20 күнге созылды. Қадағалаудың 36 ай (диапазон 4 айдан 73 айға дейін) орташа бақылау ұзақтығы кезінде, жалпы 5 жылдық тіршілік қабілетінің ықтималдығы 93% құрады (95% СА 83-97%). Балалар мен ересектер арасындағы нәтижелерде ешқандай айырмашылықтар байқалмады (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120 (2): 473-6).

Ересек пациенттердегі треосульфан (n = 16) және бисульфан (n = 81) негізіндегі кондиционерлеу режимдерін ретроспективті салыстырмалы талдау тіршілік қабілетінің толықтай салыстырмалы көрсеткіштерін анықтады (69,3 ± 5.5% қарсы 70,3 ± 15.1%), ал жедел ҚТҚР даму қаупі треосульфан тобында төмен болды (қауіптер қатынасы 0,28; 95% СА 0,12-0,67; P = 0.004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92 (12): 1303-1310).

Балалар

Треосульфан негізіндегі кондиционерлеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі треосульфанмен, тиотепамен (n = 65) немесе тиотепасыз (n = 5) флударабинмен кондиционерлеу жүргізілген жедел лимфобластты лейкоз (ЖЛЛ), ЖМЛ, МДС және ювенильді миеломоноцитарлы лейкоз (ЮММЛ) бар 70 пациентте бағаланды. Треосульфан дозасы пациенттің ДБА мәніне икемделді, ал дің жасушаларының инфузиясы алдында (0 күн) -6, -5 және -4 күндері екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде дене беткейі ауданына күніне 10, 12 немесе 14 г/м² енгізілді. Жалпы жиынтығы, 37 пациент (52,9%) 12 жасқа толмаған.

Бірде-бір пациентте трансплантаттың бастапқы қабілетсіздігі болмады, бірақ ЖЛЛ бар бір пациентте трансплантаттың салдарлы қабілетсіздігі байқалды. Донорлық типті толық химеризм жиілігі +28 күні қаралғанда 94,2% (90% СА 87,2-98,0%), +100 күні қаралғанда 91,3% (90% СА 83,6-96,1%), ал 12 ай өткен соң қаралғанда 91,2% (90% СА 82,4-96,5%) құрады.

24 ай өткеннен кейінгі жалпы тіршілік қабілеті 85,7% (90% СА 77,1-91,2%) құрады. Жалпы жиынтығы, 70 пациенттің 12-сі (17,1%) қайтыс болды, оның 8-і негізгі аурудың қайталануынан/үдеуінен, ал 4 пациент трансплантациямен байланысты. Трансплантациялаумен байланысты өлімге ұшыраудың болмауы ГДЖТ жасалуынан кейін +100 күнге дейін (бастапқы соңғы нүкте) 98,6% құрады (90% СА 93,4-99,9%). ГДЖТ жасалған соң +100 күнге дейін трансплантацияға/емдеуге байланысты себеппен бір пациент өлімі тіркелді. Трансплантациялауға байланысты өлімге ұшырау 24 ай өткен соң 4,6% құрады (90% СА 1,8-11,4%). 16 пациентте аурудың қайталануы/үдеуі байқалды. Қайталанудың/үдеудің қосынды жиілігі +24 айға 23,0% құрады (90% СА 14,7-31,3%).

Треосульфан/флударабин±тиотепа негізіндегі кондиционерлеу тиімділігі мен қауіпсіздігі катерсіз аурулары бар 51 пациентте (бастапқы иммундық тапшылық, гемоглобинопатия, туа біткен зат алмасу бұзылулары және сүйек кемігінің жеткіліксіздік синдромдары) қосымша бағаланды. Треосульфан дозасы пациенттің ДБА мәніне икемделді, әрі дің жасушаларын инфузиялау алдында (0-күн) -6, -5 және -4 күні екі сағаттық вена ішіне инфузия түрінде күніне дене беткейі ауданына 10, 12 немесе 14 г/м² енгізілді. Дозалау сызбасы зерттеу уақытында әртүрлі дозалар үшін қолданылатын ДБА санаттары тұрғысынан икемделді, соның салдарынан, бастапқы дозалау сызбасымен салыстырғанда, 2 пациент жоғарырақ дозаны қабылдады. Бусульфан/флударабин ± тиотепаны кондиционерлеудің референтті сызбасын алған, бағаланған елу пациент белсенді бақылау тобы қызметін атқарды. Бусульфан дозасы пациенттің дене салмағына икемделді, ал -7, -6, -5 және -4 күні тәулігіне 3,2-ден 4,8 мг/кг дейін енгізілді. Пациенттердің көп бөлігі (екі топта да 84%) -2 күні дене салмағына 5 мг/кг-ден 2 реттік дозалардағы тиотепамең күшейтілген режимді қабылдады. Пациенттердің көпшілігінің жасы 28 күндігінен 11 жасқа дейін болды (треосульфан тобында 88,2%, ал бусульфан тобында 80%). Альфа аталған зерттеуде көп реттік тест өткізу үшін бақыланбады. Трансплантациямен байланысты өлімге ұшыраудың +100 күнге дейін болмауы (бастапқы соңғы нүкте) треосульфан тобында 100,0% (90% СА 94,3-100,0%), ал бусульфан тобында 90,0% құрады (90% СА 80,1-96,0%). Жалпы тіршілік қабілеті 1 жыл өткен соң треосульфанды қолданғанда 96,1% (90% СА 88,0-98,8%), ал бусульфанды қолданғанда 88,0% (90% СА 77,9-93,7%) құрады. Жалпы жиынтығы, треосульфан тобындағы 2 пациентте (3,9%) және бусульфан тобындағы 2 пациентте (4,0%) трансплантаттың бастапқы қабілетсіздігі байқалды, ал треосульфан негізіндегі кондиционерлеу қабылдаған 9 пациентте (18,4%) салдарлы трансплантат қабілетсіздігі тіркелді. Донорлық типті толық химеризм жиілігі топтар арасында салыстырмалы болды.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Треосульфан физиологиялық жағдайларда (рН 7,4; 37 °С) 2,2 сағат жартылай шығарылу кезеңімен өздігінен аралық өнім - моноэпоксидке және L-диэпоксибутанға айналатын ізашар дәрі түрінде болады.

Абсорбциясы

Вена ішіне енгізуден кейін плазмадағы концентрациялары ең жоғары мәніне инфузия соңына қарай жетеді. Ересек пациенттерде 10, 12 немесе 14 г/м² дозада треосульфанды 2-сағаттық вена ішіне инфузиялаудан кейін плазмадағы концентрациясының ең жоғары мәндері (орташа ± стандартты ауытқу), тиісінше, 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл және 494 ± 126 мкг/мл құрады.

Таралуы

Таралуы жылдам, алайда гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтуі мардымсыз (5.3. бөлімін қараңыз). Ересек пациенттерде таралу көлемі 20-30 л жуық құрайды. Ұсынылған сызба бойынша үш бірізді күн ішінде күнделікті қолдану кезінде жинақталуы байқалмады. Треосульфан плазма ақуыздарымен байланыспайды.

Биотрансформациясы

Физиологиялық жағдайларда (рН 7,4, 37°C температура) фармакологиялық белсенді емес треосульфан өздігінен (ферментативті емес жолмен) фармакологиялық белсенділікке ие болатын аралық өнім – моноэпоксибутанға (S, S-EBDM = (2S, 3S)-1,2-эпоксибутан-3,4-диол-4-метансульфонат), ал одан кейін аралық өнім – L-диэпоксибутанға (S,S-DEB=(2S,3S) -1,2:3,4-диэпоксибутан) айналады.

Треосульфан тестостеронды субстрат ретінде қолдану кезінде CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 немесе 3A4 тежемейді. Алайда мидазоламды субстрат ретінде пайдаланғанда треосульфан CYP2C19 және 3A4 қайтымды тежегіші болып табылады. Треосульфан, өте жоғары концентрациялардағы Pgp және MATE2 қосылмағанда, әртүрлі тасымалдау ақуыздары арқылы субстрат тасымалдануын бәсеңдетпейді.

Элиминациясы

Қан плазмасындағы треосульфан концентрациясы экспоненциальді төмендейді, бұл үдеріс ең үздік үлгіде екі компартментті модельде бірінші қатарда элиминациялау функциясымен сипатталады.

Вена ішіне енгізілген треосульфанның соңғы фазада жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2\beta}$) (47 г/м² дейінгі дозада) 2 сағат жуық созылады. Дозаның 25-40% шамасы 24 сағат ішінде несеппен өзгеріссіз күйде, осы мөлшердің 90% дерлігі енгізуден кейін алғашқы 6 сағат ішінде шығарылады.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Регрессиялық талдау треосульфанның енгізілген дозасына қисық астындағы ауданының ($AUC_{0-\infty}$) дозаға тәуелді байланысын көрсетеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі

Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде, әдетте, осындай пациенттерге аллоГДЖТ жасалмайтындықтан, треосульфан фармакокинетикалық зерттеулері жүргізілмеді. Треосульфанның 25-40% жуығы несеппен шығарылады; алайда бүйрек функциясының треосульфан бүйректік клиренсіне ықпалы байқалмады.

Балалар

Дене беткейінің ауданы (ДБА) негізінде дозаны дағдылы есептеу, жасөспірімдермен немесе ересектермен салыстырғанда, ДБА мәні аз кішкентай жастағы балалар мен сәбилерде едәуір жоғарырақ экспозицияға (AUC) алып келеді. Осыған байланысты, балалар жасындағы пациенттерде треосульфан дозасын есептеу тиісті үлгіде икемделу керек (4.2. бөлімін қараңыз), бұл барлық жас топтарындағы балаларда треосульфанның салыстырмалы әсеріне

әкеледі, ал ол ересектердегі $3 \times 14 \text{ г/м}^2$ дозаның әсеріне сәйкес келеді.

Треосульфанның жартылай шығарылуының орташа болжанатын соңғы кезеңі әртүрлі жас топтарының пациенттерінде салыстырмалы болды және 1,3-тен 1,6 сағатқа дейін құрады. ФК/ФД бағалауы AUC бойынша кірігуіне дейін уақыттың елеулі өзгерісін көрсетпеді.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Егеуқұйрықтарда төрт апталық қосалқы созылмалы венаішілік емдеу лейкоциттер мен нейтрофильді гранулоциттер деңгейінің төмендеуі сияқты гематологиялық өзгерістерін лимфоидты атрофия мен сүйек кемігінің депрессиясы аясында көкбауыр мен тимус салыстырмалы салмағының төмендеуін көрсетті. Қаңқа бұлшықетінде лимфогистиоцитарлық инфильтрация және қуықта гистопатологиялық өзгерістер білінді. Гематурия белгілері көбінесе еркек жануарларда байқалды.

Алкилдеуші әсер ету механизміне орай, треосульфан канцерогенді қуаты бар гендік уытты қосылыс болып саналады. Треосульфанның жануарлардың тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығына және дамуына уытты әсеріне арнайы зерттеулер жүргізілмеді. Алайда, созылмалы уыттылық зерттеулерінің барысында егеуқұйрықтарда сперматогенезге және аналық бездер функциясына елеулі әсері байқалды. Жарияланған әдебиет деректерінде препубертат және пубертат жасындағы еркек және ұрғашы тышқандарда треосульфан гонадоуыттылығы хабарланады.

Тышқандар мен егеуқұйрықтарды L-диэпоксибутанмен (треосульфанды түрлендіретін алкилдеу өнімі) емдеу жөнінде жарияланған деректерде фертильділік, жатыр, аналық бездер мен шәуһет дамуының бұзылуы анықталды.

Жас жануарларға жүргізілген зерттеулер

Жыныстық жетілмеген егеуқұйрықтарға жүргізілген уыттылық зерттеулерінде треосульфан физикалық дамудың болымсыз кідірісін және ұрғашыларда қынап ашылуының кідіруін тудырды. Егеуқұйрықтарда треосульфанның гематэнцефалдық бөгет арқылы өте төмен енуі байқалды. Ми тіндеріндегі треосульфан концентрациялары плазмадағысынан 95-98% төмен болды. Алайда, жыныстық жетілмеген егеуқұйрықтардағы ми тіндеріндегі экспозициясы, жас ересек дарақтармен салыстырғанда, шамамен 3 есе жоғарырақ болып шықты.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Жоқ.

6.2. Үйлесімсіздік

Аталған дәрілік препаратты, 6.6. бөлімінде көрсетілгендерін қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3. Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

Ашылмаған құты

5 жыл

Инфузияға арналған қалпына келтірілген ерітінді

Натрий хлоридінің $4,5 \text{ мг/мл}$ ($0,45\%$) ерітіндісімен қалпына келтіруден кейінгі препараттың химиялық және физикалық тұрақтылығы 25°C температурада 3 күн ішінде расталды.

Микробиологиялық тұрғыдан, егер қалпына келтіру әдісі микробтық ластану қаупін жоққа шығармаса, ерітіндіні дереу пайдалану керек. Егер ерітінді дайындаудан кейін бірден пайдаланылмаса, оны сақтау уақыты мен шарттарына дәрігердің жауапкершілігіне

жүктеледі.

Дайындалған ерітіндіні тоңазытқышта (2-8 °C) сақтауға болмайды, себебі бұл шөгінді түзілуін тудыруы мүмкін.

6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтану шаралары

25 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Дәрілік препаратты қалпына келтіруден кейінгі сақтау шарттарын 6.3. бөлімінен қараңыз.

6.5. Қаптаманың сипаты және ішіндегісі

Пластик қорғағыш қақпағы және алюминий қалпақшасы бар, хлорбутилді резеңкеден жасалған тығынмен тығыздалған сыйымдылығы 35 мл түссіз шыны құтыда (Е.Ф. I тип) 1 г немесе сыйымдылығы 119 мл түссіз шыны құтыда (Е.Ф. I тип) 5 г.

Құтыны мөлдір полимерлі үлбірімен тарттыруға болады; құтыға немесе үлбірдің бетіне (ол болған жағдайда) заттаңба жапсырылған.

1 құты қосымша парақпен бірге картон қорапшада.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары және препаратпен жасалатын манипуляциялар

Трекондимен жұмыс істеу кезінде, барлық цитоуытты препараттар кезіндегі сияқты, сақтық шарасын қадағалау керек.

Препарат ерітіндісін дайындауды арнайы оқып-үйретілген мамандар құрамы жүзеге асыруы тиіс. Треосульфанмен жұмыс істегенде препаратты деммен ішке тартудан, оны теріге немесе шырышты қабықтарға тигізіп алудан аулақ болу керек (бір реттік сай келетін қорғағыш қолғаптар, көзілдірікті, халат пен бетпердені пайдалануға кеңес беріледі). Препаратты теріге және шырышты қабықтарға тигізіп алған жағдайда терінің тиісті бөліктерін сабынды сумен, көзді және шырышты қабықтарды натрий хлоридінің 9 мг/мл (0,9%) ерітіндісімен дереу мұқият жуып-шаю қажет. Ламинармен жабдықталған арнайы қауіпсіз жұмыс орнында жұмыс істеу ұсынылады, жұмыс беткейі сұйықтық өткізбейтін бір реттік сіңіргіш үлбірімен жабындалуы тиіс. Дәрілік препарат ерітіндісін дайындау үшін пайдаланылған материалдарды (шприцтер, инелер және т.б.) утилизациялау сақтықпен және ерекше зейін қойып жүргізілу керек. Луер-лок типті қосқыштары бар жүйенің шприцтері мен элементтерін пайдалану керек. Қысымды барынша азайту және аэрозольдердің болжамды түзілімін болдырмау мақсатында диаметрі үлкен инелерді пайдалану ұсынылады. Қысымды желдетілетін инелерді пайдалану арқылы да төмендетуге болады.

Жүкті әйелдерге цитоуытты заттармен жұмыс істеу қарсы көрсетілімді.

Препарат ерітіндісін пайдалану жөніндегі нұсқаулық:

1. Треконди препараты бастапқы қаптамасында (құтыда) ерітіледі. Бірнеше құтыдан алынған треосульфанның қалпына келтірілген ерітіндісін сыйымдылығы үлкен шыны құтыда, ПВХ немесе полиэтиленнен жасалған пакетте біріктіруге болады.
2. Препараттың ерігіштігіне қатысты мәселелерді болдырмау үшін еріткішті – натрий хлоридінің 4,5 мг/мл (0,45%) ерітіндісін 25-30 °C дейін (одан асырмай), мысалы, су бұлауында алдын ала қыздырады.
3. Құтыны сілкіп, лиофилизаттың құтының ішкі жақтауларынан бөлінуіне қол жеткізеді. Осы шара өте маңызды, себебі беткейге жабысып қалған ұнтақтың ылғалдануы түйіртпектердің түзілуіне әкеледі. Жабысып қалған жағдайда лиофилизатты ыдырату үшін құтыны қатты сілкіді.

4. Дозасы 1 г Треконди құтысының ішіндегісін алдын ала қыздырылған (30°C-ден аспайтын) 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлоридінің 20 мл ерітіндісін пайдаланумен құтыны сілку арқылы ерітеді.

Дозасы 5 г Треконди құтысының ішіндегісін алдын ала қыздырылған (30°C-ден аспайтын) 4,5 мг/мл (0,45%) натрий хлоридінің 100 мл ерітіндісін пайдаланумен құтыны сілку арқылы ерітеді.

Натрий хлоридінің 4,5 мг/мл (0,45%) ерітіндісін дайындау үшін 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі мен инъекцияға арналған судың баламалы көлемдерін араластырады.

Алынған қалпына келтірілген ерітіндінің құрамында 1 мл мөлшерінде 50 мг треосульфан бар және мөлдір, түссіз сұйықтық түрінде болады. Преципитация белгілері бар ерітіндіні пайдалануға болмайды.

Бүкіл қалған дәрілік препарат пен қалдықтарын Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттер заңнамасының талаптарына сәйкес жою (утилизациялау) керек.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Германия

медак ГмбХ (medac GmbH)

Театрштрассе 6, 22880 Ведель (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel)

Тел.: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

Электрондық пошта: contact@medac.de

7.1. Одақ аумағындағы тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Ресей Федерациясында, Беларусь Республикасында

Ресей Федерациясы

«КорФарма» ЖШҚ

121087 Мәскеу, Барклай көш., 6 үй, 5 құр., 417 кеңсе

Тел.: +7 (495) 971-32-91

Электрондық пошта: ds@corepharma.ru

Қазақстан Республикасында

Қазақстан Республикасы

«Wedel pharma» ЖШС

050060, Алматы, Манаш Қозыбаев көш., 8 үй, 54 кеңсе

Тел.: +7 727 395 7026

Электрондық пошта: info@wedelpharma.kz

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ (НӨМІРЛЕРІ)

ЛП-№(003336)-(РГ-RU)

9. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ БОСАТЫЛУ САНАТЫ

Дәрілік препарат рецепт арқылы босатылу санатына жатады.

Треконди дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың тіркелген дәрілік заттарының бірыңғай тізілімінде қолжетімді.