

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Треосульфан, 5 г, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: треосульфан.

Каждый флакон содержит 5 г треосульфана.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 50 мг треосульфана.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Белая масса или порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Треосульфан показан к применению у взрослых по показанию:

- для паллиативного лечения, как в режиме монотерапии (при наличии противопоказаний к применению цисплатина), так и в комбинации с цисплатином или другими противоопухолевыми препаратами для паллиативного лечения эпителиальных опухолей яичников, стадии II-IV, после хотя бы одной линии стандартной терапии.

Препарат Треосульфан показан к применению у взрослых по показанию:

- в комбинации с флударабином в составе кондиционирующей терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у взрослых пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями.

Препарат Треосульфан показан к применению у детей старше 1 месяца по показанию:

- в комбинации с флударабином в составе кондиционирующей терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у пациентов детского возраста старше 1 месяца со злокачественными заболеваниями.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияЭпителиальные опухоли яичников

Треосульфан в режиме монотерапии назначают в дозе 8 г/м² поверхности тела 1 раз в 3-4 недели.

Пациентам с факторами риска возникновения угнетения костного мозга (предшествующая терапия миелосупрессивными препаратами, лучевая терапия, снижение кроветворных резервов костного мозга, вызванного другими причинами, плохое общее состояние),

треосульфат в виде монотерапии должен назначаться в начальной дозе, не превышающей 6 г/м² поверхности тела.

При комбинированном лечении совместно с цисплатином, треосульфат назначается в дозе 5 г/м² поверхности тела также 1 раз в 3-4 недели.

Рекомендации по коррекции дозы треосульфата

При снижении в предыдущем курсе терапии треосульфатом количества лейкоцитов менее 1000/мкл и/или тромбоцитов менее 25000/мкл следующая доза треосульфата должна быть уменьшена на 1 г/м².

В случае, если через 3 недели после очередного введения треосульфата количество лейкоцитов в периферической крови составляет менее 3500/мкл или количество тромбоцитов - менее 100000/мкл, то начало следующего курса должно быть отсрочено на 1 неделю. Если по истечении этого срока показатели периферической крови не превысили указанных выше величин, то при монотерапии доза треосульфата должна быть уменьшена до 6 г/м² поверхности тела пациента, а при комбинации с цисплатином - до 3 г/м².

В случае, если после очередного введения треосульфата не было отмечено снижения количества лейкоцитов в периферической крови менее 3500/мкл или количества тромбоцитов менее 100000/мкл, при следующем введении треосульфата его доза может быть увеличена на 1 г/м² поверхности тела пациента.

В большинстве случаев при условии ответа опухоли на терапию треосульфатом лечение состоит из 6 последовательных введений с 3-4 недельными интервалами. При отсутствии ответа на терапию, появлении признаков прогрессирования опухолевого процесса или развитии осложнений, не позволяющих использовать препарат Треосульфат, его введение должно быть прекращено.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Следует проводить тщательный контроль показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимость коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек.

Режим кондиционирования

Взрослые пациенты со злокачественными заболеваниями

Треосульфат применяется в комбинации с флударабином.

Рекомендуемая доза и схема:

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

Взрослые пациенты с доброкачественными заболеваниями

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

Рекомендуемая доза и схема:

- Треосульфан 14 г/м² ППТ в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии, в течение трех дней (в -6, -5, -4 день) перед вводом стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана составляет 42 г/м²;
- Флударабин 30 мг/м² ППТ в сутки в виде 30-минутной внутривенной инфузии, в течение пяти дней (в -7, -6, -5, -4, -3 день) перед вводом стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треосульфан следует вводить перед флударабином в дни -6, -5, -4 (режим FT14).
- Тиотепа 5 мг/кг два раза в сутки в виде внутривенных инфузий в течение 2–4 часов в день -2 до ввода стволовых клеток (день 0).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Почечная и печеночная недостаточность

Коррекция дозы не требуется при нарушении функции печени и почек легкой или средней степени тяжести. Треосульфан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и почек (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

По показанию в сочетании с флударабином применяют в составе кондиционирующей терапии перед аллоТГСК со злокачественными заболеваниями в возрасте от 1 месяца и старше.

Треосульфан применяется в комбинации с флударабином, с тиотепой (усиленный режим; режим FT10-14ТТ) или без тиотепы (режим FT10-14).

Рекомендуемая доза и схема:

- Треосульфат 10–14 г/м² ППТ в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии, в течение трех дней (день -6, -5, -4) до ввода стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфата составляет 30-42 г/м²;

Дозу треосульфата следует рассчитывать исходя из ППТ пациента следующим образом:

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза треосульфата (г/м ²)
≤ 0,5	10
< 0,5-1,0	12
> 1,0	14

- Флударабин 30 мг/м² ППТ в сутки в виде 30-минутной внутривенной инфузии, в течение пяти дней (в -7, -6, -5, -4, -3 день) перед вводом стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треосульфат следует вводить перед флударабином;
- Тиотепа (усиленный режим 5 мг/кг два раза в сутки), в виде 2-4 часовых внутривенных инфузий в день -2 перед вводом стволовых клеток (день 0).

Безопасность и эффективность Треосульфата у детей в возрасте от 0 до 1 месяца не установлены. Данные отсутствуют.

По показанию для паллиативного лечения, как в режиме монотерапии (при наличии противопоказаний к применению цисплатина), так и в комбинации с цисплатином или другими противоопухолевыми препаратами для паллиативного лечения эпителиальных опухолей яичников, стадии II-IV, после хотя бы одной линии стандартной терапии Треосульфат у детей от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Эпителиальные опухоли яичников

Препарат вводится строго внутривенно в виде непродолжительной инфузии, в течении 15 - 30 мин.

Режим кондиционирования

Препарат вводится в виде двухчасовой внутривенной инфузии.

Применение треосульфата должно контролироваться врачом, имеющим опыт проведения режимов кондиционирования с последующей аллотГСК.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к треосульфату;
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6.);

- Выраженное и продолжительное угнетение костного мозга (при лечении эпителиальных опухолей яичников);
- Активное неконтролируемое инфекционное заболевание (при применении в режиме кондиционирования);
- Тяжелая сердечная, легочная, печеночная и почечная недостаточность (при применении в режиме кондиционирования);
- Анемия Фанкони и другие нарушения репарации ДНК (при применении в режиме кондиционирования);
- Введение живой вакцины (при применении в режиме кондиционирования).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение препаратом Треосульфан следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

Риск инфекций

При лечении треосульфатом повышается риск развития инфекций (грибковых, вирусных и бактериальных).

Изменения со стороны крови и контроль за показателями крови

Миелосупрессия является дозолимитирующим побочным эффектом препарата Треосульфан и обычно является обратимой. Она проявляется снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также снижением уровня гемоглобина. Восстановление показателей количества лейкоцитов и тромбоцитов до первоначального уровня обычно происходит через 28 дней после последнего введения треосульфана.

Терапия треосульфатом должна проводиться под тщательным контролем показателей периферической крови (не реже 1 раза в неделю). Учитывая кумулятивный характер миелосупрессии, контроль показателей крови начиная с третьего курса терапии должен производиться с более короткими интервалами. Это особенно важно при комбинации треосульфана с другими видами миелосупрессивной терапии, такими, как, например, лучевая терапия или при комбинации с препаратами, подавляющими функции костного мозга.

Тщательный контроль показателей крови следует проводить у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек.

Глубокая миелосупрессия с панцитопенией - это желаемый терапевтический эффект режима кондиционирования на основе треосульфана, наблюдаемый у всех пациентов. Поэтому рекомендуется частый контроль показателей периферической крови до восстановления кроветворной системы. Во время фаз тяжелой нейтропении (средняя

продолжительность нейтропенического периода 14-17,5 дней у взрослых и 21-24 дней у детей) повышается риск развития инфекций. Поэтому следует рассмотреть возможность профилактического или эмпирического лечения инфекций (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты). При необходимости следует применять факторы роста (гранулоцитарный, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста) для восстановления количества тромбоцитов и/или эритроцитов.

Риск развития опухолей

В течение длительной пероральной терапии тресульфаном отмечено развитие острого нелимфоцитарного лейкоза у 8 пациентов (1.4% из 553 пациентов). Риск развития вторичных опухолей зависит от кумулятивной дозы тресульфана. Также сообщалось о единичных случаях миеломной болезни, миелопролиферативных заболеваний и миелодиспластического синдрома.

Вторичные злокачественные заболевания являются хорошо известным осложнением у пациентов после аллотГСК. Неизвестно насколько тресульфан способствует возникновению вторичных злокачественных новообразований. Пациенту следует объяснить возможный риск развития вторичного злокачественного заболевания. На основе клинических данных тресульфан был классифицирован Международным агентством по изучению рака (IARC) как канцероген для человека.

Мукозиты

Мукозит полости рта (включая тяжелую степень тяжести) является очень частым осложнением при режиме кондиционирования на основе тресульфана с последующей аллотГСК (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется применять меры профилактики мукозита (например, местные противомикробные препараты, средства барьерной защиты, холод и надлежащая гигиена полости рта).

Риск развития геморрагического цистита

В связи с риском развития геморрагического цистита пациентам рекомендуется обильный прием жидкости в течение 24 ч после введения тресульфана.

Сердечно-сосудистая токсичность

Нельзя полностью исключить возможность развития кардиомиопатии на основании сообщения об одном случае данного сердечно-сосудистого осложнения.

Почечная недостаточность

Поскольку тресульфан выводится почками, необходимо тщательно контролировать показатели крови у пациентов с эпителиальными опухолями яичника пожилого возраста

и/или почечной недостаточностью (соответствующим образом корректировать дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»)).

Вакцинация живыми вакцинами

Цитотоксическая терапия может повышать риск генерализации инфекции после иммунизации живыми вакцинами. Поэтому вакцинация живыми аттенуированными вакцинами не должна проводиться пациентам, проходящим лечение препаратом Треосульфам.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

В случае развития аллергического альвеолита или легочного фиброза применение препарата Треосульфам следует прекратить.

Экстравазация

При введении раствора препарата Треосульфам необходимо избегать его попадания во внесосудистое пространство (экстравазации), поскольку это может привести к болезненной воспалительной реакции со стороны близлежащих тканей.

При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию треоульфана следует немедленно прекратить; оставшаяся часть раствора препарата должна быть введена в другую вену.

Контрацепция

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение первых шести месяцев после окончания лечения.

Фертильность

Треосульфам может снизить фертильность у мужчин и женщин. Мужчинам следует проконсультироваться по поводу криоконсервации спермы до начала лечения из-за риска необратимого наступления бесплодия. Известно, что треоульфам может вызывать подавление функции яичников и аменорею с симптомами менопаузы у женщин в пременопаузе.

Дети

Судороги

Имеются отдельные сообщения о судорогах у детей (в возрасте ≤ 4 месяцев) с первичным иммунодефицитом после лечения треоульфамом в сочетании с флударабином или циклофосфамидом. Поэтому у детей в возрасте до 4 месяцев следует контролировать наличие признаков неврологических побочных эффектов. Хотя не доказано, что причиной судорог является треоульфам, можно рассмотреть возможность использования клоназепама в качестве профилактики судорог у детей младше 1 года.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Была обнаружена значительная связь между возрастом и токсическим поражением органов дыхания у пациентов детского возраста, получавших режим кондиционирования на основе треоосульфана. У детей младше одного года (в основном незлокачественные заболевания, особенно первичные иммунодефициты) возникало более тяжелое токсическое поражение органов дыхания III/IV степени, возможно, из-за инфекций дыхательных путей, которые уже присутствовали до начала лечения.

Пеленочный дерматит

Пеленочный дерматит может возникнуть у детей младшего возраста из-за выведения треоосульфана с мочой. Поэтому подгузники следует часто менять через 6–8 часов после каждой инфузии треоосульфана.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможно снижение эффективности ибупрофена и/или хлорохина при одновременном назначении с треоосульфаном.

Взаимодействия треоосульфана при высоких дозах химиотерапии не наблюдалось.

Подробные исследования *in vitro* полностью не исключили потенциального взаимодействия между треоосульфаном в высоких концентрациях в плазме и субстратами CYP3A4, CYP2C19 или P-гр. Поэтому лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном (например, дигоксин), которые являются субстратами для CYP3A4, CYP2C19 или P-гр, не следует применять во время лечения треоосульфаном.

Влияние треоосульфана на фармакокинетику флударабина не известно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция

Прежде чем начать лечение, обсудите с Вашим врачом, возможные методы контрацепции.

Вы должны использовать эффективные методы контрацепции не менее чем за 4 недели до начала лечения, во время лечения и в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения.

Фертильность

Треоосульфан может снизить фертильность у мужчин и женщин. Мужчинам следует проконсультироваться по поводу криоконсервации спермы до начала лечения из-за риска необратимого наступления бесплодия. Известно, что треоосульфан может вызывать подавление функции яичников и аменорею с симптомами менопаузы у женщин в пременопаузе.

Беременность

Данные о применении треосульфана у беременных женщин отсутствуют. Применение препарата Треосульфан при беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Неизвестно, способен ли треосульфан проникать в грудное молоко, поэтому применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.). Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения треосульфаном.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии треосульфана на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Однако при развитии таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота и головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и от работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В данном разделе нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов и категорий частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Эпителиальные опухоли яичника

Наиболее частыми побочными эффектами при применении треосульфана являются миелосупрессия и желудочно-кишечные расстройства. Обычно они носят легкий характер и быстро проходят после прекращения лечения треосульфаном. Угнетение функции костного мозга является дозолимитирующим побочным эффектом треосульфана.

Системно-органный классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)
	Очень редко	Сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Вторичные опухоли, развившиеся вследствие лечения треосульфаном (острый нелимфобластный лейкоз, миеломная болезнь, миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Миелосупрессия (лейкоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)
	Редко	Панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции
Нарушения со стороны эндокринной систем	Очень редко	Снижение функции коры надпочечников (болезнь Аддисона)
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Парестезии
Нарушения со стороны сердца	Очень редко	Кардиомиопатия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Альвеолит, пневмония, легочный фиброз
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция (обычно легкая), пигментация кожи (пятна бронзового цвета).
	Очень редко	Крапивница, эритема, склеродермит, псориатические бляшки
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Геморрагический цистит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Гриппоподобный синдром, при экстравазации - боль, воспаление окружающей подкожной клетчатки.

Режим кондиционирования

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

Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты (взрослые/дети) после режима кондиционирования на основе треоосульфана с последующей аллоТГСК включают

инфекции (13,1%/11,4%), желудочно-кишечные нарушения (тошнота [39,5%/30,7%], стоматит [36,0%/69,3%], рвота [22,5%/43,2%], диарея [15,6%/33,0%], боль в животе [10,4%/17%]), усталость (15,1%/2,3%), фебрильную нейтропению (11,3%/1,1%), отек (7,8%/0%), сыпь (7,2%/12,5%) и повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ) (5,1%/9,1%), аспартаттрансаминазы (АСТ (4,4%/8,0%), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (3,7%/2,3%) и концентрации билирубина (18,8%/5,7%).

Взрослые

Данные по частоте побочных эффектов, указанных в таблице ниже, получены из 5 клинических исследований (включая в общей сложности 564 пациента), в которых изучался треосульфат в комбинации с флударабином в режиме кондиционирования перед аллотрансплантацией. Треосульфат вводили в дозе 10–14 г/м² ППТ в течение 3 дней.

Системно-органная классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты	Частота	Побочные эффекты 3-4 степени
Инфекции и инвазии *	Очень часто	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	Часто	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис ^a
	Часто	Сепсис ^a		
	Частота неизвестна	Шок ^c	Частота неизвестна	Септический шок ^c
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) *	Частота неизвестна	Вторичная злокачественная опухоль, связанная с лечением ^a	Частота неизвестна	Вторичная злокачественная опухоль, связанная с лечением ^a
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы *	Очень часто	Миелосупрессия, панцитопения, фебрильная нейтропения	Очень часто	Миелосупрессия, панцитопения, фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность	-	-
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Снижение аппетита	Часто	Снижение аппетита
	Нечасто	Гипергликемия	Редко	Гипергликемия
	Частота неизвестна	Ацидоз ^b , снижение толерантности к глюкозе, нарушение	Частота неизвестна	Ацидоз ^b , снижение толерантности к

		электролитного баланса		глюкозе, нарушение электролитного баланса
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Бессонница	Редко	Спутанность сознания
	Нечасто	Спутанность сознания		
	Частота неизвестна	Тревожность		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль, головокружение	Редко	Головная боль, периферическая сенсорная нейропатия
	Нечасто	Периферическая сенсорная нейропатия		
	Частота неизвестна	Энцефалопатия, внутричерепное кровоотечение, экстрапирамидные расстройства, обморок, парестезия	Частота неизвестна	Энцефалопатия, внутричерепное кровоотечение, обморок
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Частота неизвестна	Сухость глаз	-	-
<i>Нарушение со стороны сердца*</i>	Часто	Аритмия (например, мерцательная аритмия, синусовая аритмия)	Редко	Аритмия (например, мерцательная аритмия, синусовая аритмия)
	Частота неизвестна	Остановка сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, экссудативный перикардит	Частота неизвестна	Остановка сердца, инфаркт миокарда
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>	Часто	Повышение артериального давления, «приливы»	Нечасто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Гематомы, снижение артериального давления		
	Частота неизвестна	Эмболия, кровоотечение	Частота неизвестна	Эмболия, кровоотечение
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов</i>	Часто	Одышка, носовое кровоотечение	Редко	Одышка, плевральный выпот, воспаление
	Нечасто	Пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки		

<i>грудной клетки и средостения</i>		или гортани, кашель, боль в гортани, икота		глотки или гортани. Носовое кровотечение, пневмонит
	Частота неизвестна	Орофарингеальная боль, гипоксия, дисфония	Частота неизвестна	Гипоксия
<i>Желудочно-кишечные нарушения*</i>	Очень часто	Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Часто	Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе
	Часто	Боль в ротовой полости, гастрит, диспепсия, запор, дисфагия		
	Нечасто	Кровотечение во рту, вздутие живота, боль в пищеводе или желудочно-кишечном тракте, сухость во рту	Нечасто	Рвота, боль в ротовой полости, дисфагия, кровотечение во рту, боль в пищеводе или желудочно-кишечном тракте
	Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение, нейтропенический колит, эзофагит, воспаление заднего прохода, язвы во рту	Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение, нейтропенический колит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</i>	Нечасто	Веноокклюзионная болезнь печени, гепатотоксичность	Редко	Веноокклюзионная болезнь печени, гепатотоксичность
	Частота неизвестна	Печеночная недостаточность, гепатомегалия, печеночная боль	Частота неизвестна	Печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Макулопапулезная сыпь, пурпура, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, кожный зуд, алопеция	Редко	Макулопапулезная сыпь, пурпура, эритема
	Нечасто	Многоформная эритема, угревой		

		дерматит, сыпь, гипергидроз		
	Частота неизвестна	Генерализованная эритема, дерматит, некроз или язва кожи, гиперпигментация кожи ^d , сухость кожи	Частота неизвестна	Некроз кожи
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, артралгия, миалгия	Редко	Боль в конечностях, в костях
	Частота неизвестна	Мышечная слабость		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Острое повреждение почек, гематурия	Редко	Острое повреждение почек, гематурия
	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, цистит ^c , дизурия		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Астеническое состояние (утомляемость, астения, вялость)	Часто	Утомляемость
	Часто	Отек, гипертермия ^e , озноб		
	Нечасто	Боль в груди несердечного происхождения, боль	Редко	Боль в груди несердечного происхождения, отек, гипертермия ^e
	Частота неизвестна	Реакция в месте введения, ощущение холода		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Повышение концентрации билирубина	Часто	Повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ/АСТ), ГГТ
	Часто	Повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ/АСТ), ГГТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение С-реактивного белка, снижение массы тела, повышение массы тела	Нечасто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение С-реактивного белка

	Частота неизвестна	Повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	Частота неизвестна	Повышение активности ЛДГ в крови
--	--------------------	---	--------------------	----------------------------------

* См. подробные разделы ниже

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

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

^c Отчеты о случаях (> 2) после режима кондиционирования на основе тресульфана, полученные из других источников

^d Бронзовая пигментация

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Общая частота инфекций составила 13,1% (74/564). Наиболее частым типом была инфекция легких (12/74 [16,2%]). Патогены включали бактерии (например, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирусы (например, цитомегаловирус [ЦМВ], вирус Эпштейн-Барр [ЭБВ], герпес), а также грибы (например, *Candida*). Частота инфекций была самой низкой у пациентов, получавших режим дозирования 10 г/м² тресульфана в сутки, с -4 по -2 день (7,7%).

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

У одного из 564 взрослых пациентов (0,2%) развилось вторичное злокачественное новообразование (рак молочной железы). Сообщалось еще о нескольких случаях вторичных злокачественных новообразований после режима кондиционирования на основе тресульфана. После длительной терапии общепринятыми дозами тресульфана для приема внутрь, у 1,4% из 553 пациентов с солидными опухолями наблюдался острый миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нарушения со стороны крови наблюдались у 67 из 564 взрослых пациентов (11,9%). Наиболее частым побочным эффектом была фебрильная нейтропения (11,3%). Наименьшая частота фебрильной нейтропении была отмечена для дозы 10 г/м²/сут, с -4 по -2 день (4,1%). Средняя продолжительность нейтропении (25%/75% перцентилей)

составила 14 (12, 20) дней для дозы треосульфана 10 г/м² и 17,5 (14,21) дней для дозы треосульфана 14 г/м².

Нарушение со стороны сердца

Нарушения со стороны сердца наблюдались у 25 пациентов (4,4%). Наиболее частыми побочными эффектами были аритмии, например, фибрилляция предсердий (1,2%), синусовая тахикардия (0,9%), суправентрикулярная тахикардия (0,4%) и желудочковая экстрасистолия (0,4%). Отмечались единичные случаи остановки сердца, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Наименьшая частота нарушений со стороны сердца наблюдалась для дозы 10 г/м²/сут, с -4 по -2 день (2,7%).

Желудочно-кишечные нарушения

Желудочно-кишечные нарушения наблюдались у 357 пациентов (63,3%). Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (39,5%), стоматит (36%), рвота (22,5%), диарея (15,6%) и боль в животе (10,4%). Наименьшая частота этих побочных эффектов наблюдалась для дозы 10 г/м² в день, с -4 по -2 день (20,4%, 30,3%, 13,1%, 5,0% и 5,5% соответственно).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Общая частота веноокклюзионной болезни печени (ВОБ) составила 0,9% (5/564). ВОБ возникла только при дозе треосульфана 14 г/м²/сутки. Ни один из этих случаев не был смертельным или опасным для жизни.

Дети

Данные о побочных эффектах, указанных в таблице ниже, получены в результате двух клинических исследований (включают в общей сложности 88 пациентов; средний возраст 8 лет [диапазон 0-17 лет]), в которых треосульфан в сочетании с флударабином (и в основном с добавлением тиотепы) применялся в режиме кондиционирования перед аллотрансплантацией у детей со злокачественными или доброкачественными заболеваниями. треосульфан вводили в дозе 10-14 г/м² ППТ в течение трех дней.

Системно-органная классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты	Частота	Побочные эффекты 3-4 степени
Инфекции и инвазии*	Очень часто	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	Часто	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис ^a
Доброкачественные, злокачественные	Частота неизвестна	Вторичная злокачественная опухоль,	Частота неизвестна	Вторичная злокачественная опухоль,

<i>и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*</i>		связанная с лечением ^а		связанная с лечением ^а
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы *</i>	Очень часто	Миелосупрессия, панцитопения	Очень часто	Миелосупрессия, панцитопения
	Частота неизвестна	Фебрильная нейтропения	Частота неизвестна	Фебрильная нейтропения
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Частота неизвестна	Алкалоз, нарушение электролитного баланса, гипомагниемия	Частота неизвестна	Алкалоз,
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Частота неизвестна	Головная боль, парестезия, судороги	Частота неизвестна	Парестезия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Частота неизвестна	Конъюнктивальные кровотечения, сухость глаз	-	-
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>	Частота неизвестна	Синдром повышенной проницаемости капилляров, повышение артериального давления, снижение артериального давления	Частота неизвестна	Синдром повышенной проницаемости капилляров, повышение артериального давления, снижение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Орофарингеальная боль, носовое кровотечение	Частота неизвестна	Гипоксия
	Частота неизвестна	Гипоксия		
<i>Желудочно-кишечные нарушения*</i>	Очень часто	Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Очень часто	Стоматит/мукозит, тошнота
	Часто	Дисфагия, боль в ротовой полости	Часто	Дисфагия, диарея, рвота, боль в животе

	Частота неизвестна	Нейтропенически й колит, воспаление заднего прохода, диспепсия, проктит, желудочно-кишечные боли, запор	Частота неизвестна	Нейтропенически й колит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</i>	Частота неизвестна	Веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия, гепатотоксичность	Частота неизвестна	Веноокклюзионная болезнь печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Кожный зуд	Часто	Экфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема
	Часто	Экфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, кожная боль, гиперпигментация кожи ^b , алопеция		
	Частота неизвестна	Язвы кожи, многоформная эритема, крапивница, буллезный дерматит, угревой дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пеленочный дерматит ^a		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Частота неизвестна	Боль в конечностях	-	-
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит	Частота неизвестна:	Острое повреждение почек, почечная недостаточность

<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз</i>	Частота неизвестна	Эритема мошонки	-	-
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Гипертермия ^c	-	-
	Частота неизвестна	Озноб, утомляемость, боль		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение активности АЛТ/АСТ, повышение концентрации билирубина	Часто	Повышение концентрации билирубина
			Нечасто	Повышение активности АЛТ/АСТ
	Частота неизвестна	Повышение активности ГГТ	Частота неизвестна	Повышение активности ГГТ

* См. подробные разделы ниже

^a Сообщения о случаях (> 1) после режима кондиционирования на основе Треосульфана, полученные из других источников

^b Бронзовая пигментация

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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

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

Сообщалось о пяти случаях вторичного злокачественного новообразования (миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз, саркома Юинга) после режима кондиционирования на основе треосульфана. Все пять пациентов детского возраста получили аллоТГСК для лечения первичного иммунодефицита, то есть заболеваний с повышенным риском развития новообразований как таковых.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

У одного из 88 пациентов детского возраста были зафиксированы судороги, связанные с инфекционным энцефалитом. В отчете из исследования, проведенного у детей с первичными иммунодефицитами, перечислены четыре случая возникновения судорог, после применения других схем кондиционирования на основе треоосульфана.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

- *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03;

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт информационно-телекоммуникационной сети Интернет:

www.roszdravnadzor.gov.ru

- *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

- *Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0 800 800 26 26; +966 (312) 21 92 89;

Эл. почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

- Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14;

Факс: +375 (17) 242 00 29;

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

- Республика Армения

АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

Тел.: +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 83

Эл. почта: admin@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Возможные симптомы при случайной передозировке - угнетение костно-мозгового кроветворения, тошнота, рвота и гастрит. Длительное применение или высокие дозы могут вызывать необратимое угнетение функции костного мозга. В случае передозировки препарат должен быть немедленно отменен. Лечение симптоматическое. Антидот к треосульфаму не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; алкилирующие средства; алкилсульфонаты.

Код АТХ: L01AB02

Механизм действия

Треосульфам является бифункциональным алкилирующим цитотоксическим средством, который продемонстрировал противоопухолевую активность при тестировании на опухолях у животных и в клинических исследованиях. Действие треосульфона основано на образовании эпоксидных соединений в организме человека. В условиях *in vitro* близких к

физиологическим (рН 7.4; 37°C) треоосульфат сначала переходит в моноэпоксидную, а затем в диэпоксидную форму (диэпоксидбутан) с периодом полувыведения 2.2 ч. Образующиеся эпоксиды взаимодействуют с нуклеофильными центрами ДНК и оказывают противоопухолевое действие посредством вторичных биологических механизмов. Важно, что в организме уже в моноэпоксидной форме треоосульфат способен алкилировать нуклеофильные центры ДНК. Сначала моноэпоксид фиксируется на нуклеофильном центре ДНК, а затем он переходит в диэпоксидную форму.

5.2. Фармакокинетические свойства

После внутривенного введения максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в конце инфузии. C_{max} (среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD)) у взрослых пациентов после 2-часовой внутривенной инфузии треоосульфата в дозе 10, 12 или 14 г/м² составила 306 $\pm$ 94 мкг/мл, 461 $\pm$ 102 мкг/мл и 494 $\pm$ 126 мкг/мл соответственно.

После внутривенного введения треоосульфат быстро распределяется в организме.

Треоосульфат не связывается с белками плазмы. Проникновение треоосульфата через гематоэнцефалический барьер весьма ограничено.

Объем распределения у взрослых пациентов составляет около 20–30 литров. Никакого накопления треоосульфата при рекомендуемом ежедневном лечении в течение трех дней подряд не наблюдалось.

Средний ($\pm$ SD) конечный период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) внутривенно введенного треоосульфата (8 г/м²) составляет 1,94 $\pm$ 0,99 часа, при этом совокупная почечная элиминация неизмененного треоосульфата составляет около 25% (диапазон 5-49%).

Конечный период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) треоосульфата, вводимого внутривенно (до 47 г/м²), составляет примерно 2 часа. Приблизительно 25-40% дозы треоосульфата выводится в неизмененном виде почками в течение 24 часов, почти 90% из которых - в течение первых 6 часов после введения.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования треоосульфата у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью не проводились, поскольку такие пациенты обычно исключаются из аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Около 25–40% треоосульфата выводится почками; однако влияния функции почек на почечный клиренс треоосульфата не наблюдалось.

Дети

Обычный расчет дозы, основанный на площади поверхности тела (ППТ), приводит к значительно более высокому воздействию (AUC) на детей младшего возраста и младенцев с низкой ППТ по сравнению с подростками или взрослыми. Следовательно, подбор дозы

треосульфана для пациентов детского возраста должен проводиться на основании ГПТ. Средний конечный $T_{1/2}$ треосульфана был сопоставим между различными возрастными группами и составлял от 1,3 до 1,6 часа.

5.3. Данные доклинической безопасности

Не применимо.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Препарат Треосульфан не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует использовать немедленно. Не хранить восстановленный или разбавленный продукт в холодильнике (2-8 °C), так как это может вызвать выпадение осадков. Растворы, имеющие любые признаки осадков, не должны применяться.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

5 г лиофилизата во флакон из прозрачного бесцветного стекла тип I вместимостью 100 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком со съемной пластиковой крышкой.

В пачку картонную помещают 1 флакон с лиофилизатом вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Руководство по безопасному обращению с цитотоксическими средствами:

1. Растворение препарата должно проводиться опытным персоналом.
2. Растворы препарата необходимо готовить в специально предусмотренном для этого месте.

3. Персонал должен быть одет в специальную защитную одежду, перчатки и маску.
4. Следует принять меры предосторожности, чтобы избежать случайного попадания лекарственного средства в глаза. В случае попадания раствора на кожу или в глаза пораженный участок следует промыть большим количеством воды или физиологическим раствором. Для снятия жжения кожи можно использовать мягкий крем. В случае поражения глаз следует обратиться к врачу.
5. Беременные женщины не должны работать с треосульфаном.
6. Все необходимые меры предосторожности должны быть предприняты по утилизации вспомогательных средств, использованных для приготовления раствора препарата Треосульфан (шприцы, иглы и др.).
7. Рабочая поверхность должна быть покрыта одноразовой абсорбирующей бумагой на пластиковой основе.
8. Необходимо использовать Луер Лок коннекторы при пользовании шприцами и системами для внутривенного введения. Рекомендуется использовать большие иглы, чтобы снизить давление и предотвратить образование аэрозоля. С этой целью можно также использовать специальные вентиляционные иглы.

Внимание! Препарат не содержит консервантов, поэтому он не предназначен для многократного использования. Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях.

Перед применением содержимое флакона с лиофилизатом осматривают при ярком освещении: пригодный для использования препарат должен соответствовать описанию, изложенному в части 3.

Рекомендации по приготовлению раствора препарата Треосульфан

Перед разведением лекарственного препарата или его введением необходимо принять соответствующие меры предосторожности.

При работе с препаратом Треосульфан следует избегать вдыхания, контакта с кожей или слизистыми оболочками. Беременные женщины из медицинского персонала не должны допускаться до работы с цитотоксическими препаратами.

Внутривенное введение следует выполнять безопасным способом, чтобы избежать экстравазации.

Содержимое одного флакона (5 г треосульфана) растворяют в 100 мл воды для инъекций или 0,45% раствором натрия хлорида (при использовании в режиме кондиционирования).

Во избежание проблем, связанных с растворением при приготовлении раствора препарата Треосульфан, необходимо учитывать следующее:

- Растворитель (воду для инъекций или 0,45% раствор натрия хлорида) нагревают до температуры 25 – 30° С (не выше!) на водяной бане.
- Осторожно встряхивая флакон, добиваются отделения порошка от внутренних стенок флакона. Эта процедура очень важна, поскольку при контакте с растворителем, порошок, находящийся на стенках флакона, может образовывать слипшуюся массу. В случае если это произошло, флакон нужно долго и энергично встряхивать.
- Для растворения препарата Треосульфан необходимо использовать двухстороннюю канюлю для смешивания растворов. Один конец канюли вводят через резиновую пробку во флакон со 100 мл предварительно подогретым растворителем (вода для инъекций или 0,45% раствор натрия хлорида). Другой конец канюли вводят во флакон с препаратом Треосульфан, который необходимо перевернуть вверх дном. Затем полученную конструкцию из двух флаконов, соединенных канюлей, необходимо перевернуть на 180°, так чтобы флакон с препаратом Треосульфан оказался внизу. Растворитель будет свободно перетекать во флакон с препаратом, при этом необходимо осторожно встряхивать флакон с порошком треосульфана.

При соблюдении данных рекомендаций, вся процедура приготовления раствора препарата займет не более 2 мин. Полученный раствор содержит 50 мг треосульфана на мл. Полученный раствор препарата Треосульфан должен быть использован непосредственно после приготовления.

Для приготовления 0,45% раствора натрия хлорида (4,5 мг/мл) можно смешивать эквивалентные объемы 0,9% раствора натрия хлорида (9 мг/мл) и воды для инъекций.

Утилизация

Препарат не содержит консервантов и предназначен для однократного использования. Следует утилизировать любое неиспользованное количество.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ООО «Нова Фарм»

115230, г. Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок. помещ. iiiv, ком./офис 5/2

Тел.: +7 (916) 852-45-07

Электронная почта: info@nvpharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Республика
Армения, Кыргызская Республика
ООО «Нова Фарм»
115230, г. Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок. помещ. iiv, ком./офис 5/2
Тел.: +7 (916) 852-45-07
Электронная почта: info@nvpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Треосульфам доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.