

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Треконди, 1 г, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.
Треконди, 5 г, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тресульфат.

Треконди, 1 г, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

1 флакон с препаратом содержит 1 г тресульфата.

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

1 флакон с препаратом содержит 5 г тресульфата.

При приготовлении в соответствии с разделом 6.6., 1 мл раствора для инфузий содержит 50 мг тресульфата.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.
Порошок или пористая масса белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Треконди в сочетании с флударабином применяют в составе кондиционирующей терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у взрослых пациентов и пациентов детского возраста старше 1 месяца со злокачественными и незлокачественными заболеваниями.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение Треконди должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения кондиционирующей терапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Режим дозирования

Взрослые пациенты со злокачественными новообразованиями

Треконди применяют в комбинации с флударабином.

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треконди в дозе 10 г/м^2 площади поверхности тела (ППТ) в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии на протяжении трех последовательных дней (дни -4, -3 и -2) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза тресульфата 30 г/м^2 ;
- Флударабин в дозе 30 мг/м^2 ППТ в сутки в виде 30-минутной внутривенной инфузии на протяжении пяти последовательных дней (-6, -5, -4, -3 и -2) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина 150 мг/м^2 ;
- Треконди следует вводить перед флударабином в дни -4, -3, -2 (схема FT₁₀).

Взрослые пациенты с незлокачественными заболеваниями

Треконди применяют в комбинации с флударабином и тиотепой или без тиотепы.

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треконди в дозе 14 г/м² ППТ в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии на протяжении трех последовательных дней (дни -6, -5 и -4) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана 42 г/м²;
- Флударабин в дозе 30 мг/м² ППТ в сутки в виде 30-минутной внутривенной инфузии на протяжении пяти последовательных дней (-7, -6, -5, -4 и -3) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина 150 мг/м²;
- Треконди следует вводить перед флударабином в дни -6, -5 и -4 (схема FT₁₄).
- Тиотепа в дозе 5 мг/кг два раза в сутки в виде двух внутривенных инфузий в течение 2-4 часов каждая в день -2 перед трансплантацией стволовых клеток (день 0).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

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

Дети

Треконди применяют в комбинации с флударабином и тиотепой (интенсивный режим FT₁₀₋₁₄ТТ) или без тиотепы (схема FT₁₀₋₁₄).

Рекомендуемые дозы и схемы применения:

- Треконди в дозе 10-14 г/м² ППТ в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии на протяжении трех последовательных дней (дни -6, -5 и -4) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза треосульфана 30-42 г/м²;
- Дозу треосульфана следует адаптировать к ППТ пациента следующим образом (см. раздел 5.2.):

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза Треконди (г/м ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 до < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Флударабин в дозе 30 мг/м² ППТ в сутки в виде 30-минутной внутривенной инфузии на протяжении пяти последовательных дней (-7, -6, -5, -4 и -3) перед трансплантацией стволовых клеток (день 0). Общая доза флударабина составляет 150 мг/м²;
- Треконди следует вводить перед флударабином;
- Тиотепа (интенсивный режим – в дозе 5 мг/кг два раза в сутки) в виде внутривенных инфузий в течение 2-4 ч каждая в день -2 перед трансплантацией стволовых клеток (день 0).

Безопасность и эффективность треосульфана у детей в возрасте до 1 месяца на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Треконди вводят внутривенно в виде двухчасовой инфузии.

Меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом и при его применении

При обращении с Треконди следует соблюдать меры предосторожности, принятые при обращении с цитотоксичными препаратами в лечебном учреждении. Следует избегать вдыхания препарата, его контакта с кожей или слизистыми оболочками. Обращение с цитотоксичными веществами беременными женщинами должно быть исключено.

Внутривенное введение следует выполнять безопасным способом с целью избежать экстравазации (см. раздел 4.4.).

Инструкции по приготовлению раствора лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к треоосульфату;
- неконтролируемые инфекционные заболевания в активной фазе;
- сопутствующее тяжелое нарушение функции сердца, легких, печени, почек;
- анемия Фанкони и другие нарушения репарации ДНК;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

Глубокая миелосупрессия с панцитопенией является целевым терапевтическим эффектом кондиционирующей терапии на основе треоосульфата и наблюдается у всех пациентов. В этой связи рекомендуется периодически контролировать количество клеток крови до восстановления системы кроветворения.

В периоды тяжелой нейтропении (средняя продолжительность периода нейтропении составляет 14-17,5 дней у взрослых и 20-22 дня у детей) увеличивается риск инфекций. Поэтому следует рассмотреть возможность профилактического или эмпирического противoinфекционного лечения (антибактериального, противовирусного или противогрибкового). При наличии показаний следует использовать колониестимулирующие факторы (Г-КСФ или ГМ-КСФ), переливание тромбоцитов и/или эритроцитов.

Вторичные злокачественные опухоли

Вторичные злокачественные опухоли являются хорошо известными осложнениями, отмечаемыми при длительном периоде наблюдения после аллоТГСК. Насколько треоосульфат способствует их возникновению, неизвестно. Пациенту следует объяснить возможный риск вторичного злокачественного новообразования. На основании данных о препарате, треоосульфат был классифицирован Международным агентством по изучению рака (IARC) как канцероген для человека.

Мукозит

Мукозит полости рта (включая мукозит тяжелой степени) является очень частым нежелательным эффектом кондиционирующей терапии на основе треоосульфата с последующей аллоТГСК (см. раздел 4.8.). Рекомендуется осуществлять профилактику мукозита (например, применение местных противомикробных препаратов, барьерных средств, льда и поддержание адекватной гигиены полости рта).

Вакцины

Не рекомендуется одновременное использование живых аттенуированных вакцин.

Фертильность

Треоосульфат может способствовать снижению фертильности. Следовательно, мужчинам, получающим треоосульфат, рекомендуется не зачинать ребенка во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания и рассмотреть вариант криоконсервации спермы перед началом лечения в связи с вероятностью необратимого бесплодия вследствие терапии треоосульфатом. У пациенток в пременопаузе, часто развиваются подавление функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы (см. раздел 4.6.).

Экстравазация

Треосульфам обладает раздражающим действием. Внутривенное введение следует производить безопасным способом. При подозрении на экстравазацию следует предпринять общие меры безопасности. Рекомендации по конкретным мерам, доказавшим свою эффективность, отсутствуют.

Дети

Судороги

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у младенцев (в возрасте до 4 месяцев) с первичным иммунодефицитом после кондиционирующей терапии треосульфамом в сочетании с флударабином или циклофосфамидом. Поэтому состояние младенцев в возрасте до 4 месяцев следует контролировать на предмет наличия признаков нежелательных реакций со стороны нервной системы. Хотя не доказано, что причиной судорог был треосульфам, может быть рассмотрена возможность использования клоназепама для их профилактики у детей младше 1 года.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Была обнаружена значительная взаимосвязь между возрастом и респираторной токсичностью у пациентов детского возраста, получавших кондиционирующую терапию на основе треосульфана.

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

Пеленочный дерматит

У маленьких детей может возникнуть пеленочный дерматит, так как треосульфам выводится с мочой. Поэтому в течение 6-8 часов после каждой инфузии треосульфана подгузники следует менять чаще.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При химиотерапии высокими дозами взаимодействия треосульфана не наблюдалось.

Подробные исследования *in vitro* не исключили полностью возможное взаимодействие между высокими концентрациями треосульфана в плазме и субстратами CYP3A4, CYP2C19 или Р-гликопротеина (Р-рр). Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование предсказало от слабого (отношение $AUC \geq 1,25$ и < 2) до умеренного взаимодействия (отношение $AUC \geq 2$ и < 5) для CYP3A4, слабое взаимодействие для CYP2C19 и незначительное (отношение $AUC < 1,25$) взаимодействие для Р-рр. Поэтому не следует назначать лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном (например, дигоксин), которые являются субстратами для CYP3A4 или CYP2C19, во время лечения треосульфамом.

Принимая во внимание общее время лечения и соответствующие фармакокинетические свойства одновременно используемых лекарственных препаратов (например, период полувыведения), потенциал взаимодействия может быть снижен до «отсутствия взаимодействия» (отношение $AUC < 1,25$), если все одновременно применяемые лекарственные средства принимают за 2 часа до или через 8 часов после 2-часовой внутривенной инфузии треосульфана.

Неизвестно о влиянии треосульфана на фармакокинетику флударабина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/ Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны соблюдать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания.

Беременность

Данные о применении треосульфана у беременных женщин отсутствуют. Данные исследований на животных репродуктивной токсичности не являются исчерпывающими (см. раздел 5.3.). Применение треосульфана во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Неизвестно выделяется ли треосульфан с грудным молоком. На время лечения треосульфаном грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

Треосульфан может нарушать фертильную функцию у мужчин и женщин (см. раздел 4.4.). Мужчинам следует получить консультацию по вопросу криоконсервации спермы перед лечением ввиду возможности необратимого бесплодия.

Как известно в отношении других алкилирующих кондиционирующих веществ, треосульфан может вызывать подавление функции яичников и аменорею с симптомами менопаузы у женщин в пременопаузе.

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

Треосульфан оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На данные действия могут влиять такие побочные реакции треосульфана как тошнота, рвота или головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями (у взрослых пациентов/пациентов детского возраста) после кондиционирующей терапии на основе треосульфана с последующей аллоТГСК являются общие инфекции (10,1 %/11,6 %), желудочно-кишечные расстройства (тошнота [38,0 %/26,4 %], стоматит [36,4 %/66,1 %]), рвота [22,5 %/42,1 %], диарея [14,4 %/33,1 %], боль в животе [9,6 %/17,4 %]), чувство усталости (14,4 %/1,7 %), гепатотоксичность (0,3 %/26,4 %), фебрильная нейтропения (10,1 %/1,7 %), снижение аппетита (8,0 %/0,8 %), макуло-папулезная сыпь (5,2 %/7,4 %), зуд (2,8 %/10,7 %), алопеция (1,5 %/9,9 %), пирексия (4,1 %/13,2 %), отек (6,2 %/0,8 %), сыпь (0,7 %/5,8 %) и повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ [4,9 %/10,7 %]), аспартатаминотрансферазы (АСТ [4,1 %/6,6 %]) и концентрации билирубина (17,1 %/6,6 %).

Взрослые

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, указанная ниже в таблице, получена в ходе 5 клинических испытаний (включаящих в общей сложности 613 пациентов), в которых исследовали треосульфан в сочетании с флударабином в кондиционирующей терапии перед аллоТГСК у взрослых пациентов. Треосульфан вводили в дозе 10-14 г/м² ППТ в течение 3 последовательных дней.

В таблице используется следующая градация частоты нежелательных реакций: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой градации частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
Инфекции и инвазии*	Часто Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис ^a Частота неизвестна Септический шок ^c	Часто Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), сепсис ^a Частота неизвестна Септический шок ^c
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*	Частота неизвестна Вторичная злокачественная опухоль, связанная с проводимой терапией	Частота неизвестна Вторичная злокачественная опухоль, связанная с проводимой терапией
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 Нечасто Нарушение толерантности к глюкозе, включая гипергликемию и гипогликемию Частота неизвестна Ацидоз ^b	Часто Снижение аппетита Нечасто Нарушение толерантности к глюкозе, включая гипергликемию и гипогликемию Частота неизвестна Ацидоз ^b
Психические нарушения	Часто Бессонница Нечасто Спутанность сознания	Частота неизвестна Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Головная боль, головокружение Нечасто Внутричерепное кровотечение, периферическая сенсорная нейропатия Частота неизвестна Энцефалопатия, экстрапирамидные нарушения, обморок, парестезия	Нечасто Головная боль Частота неизвестна Энцефалопатия, внутричерепное кровотечение, обморок, периферическая сенсорная нейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна Сухость глаз	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто Вертиго	
Нарушения со стороны сердца*	Часто	Нечасто

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
	Сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, синусовая аритмия) Частота неизвестна Остановка сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, перикардиальный выпот	Сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, синусовая аритмия) Частота неизвестна Остановка сердца, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто Повышение артериального давления, снижение артериального давления, «приливы» Нечасто Гематома Частота неизвестна Эмболии	Нечасто Повышение артериального давления Частота неизвестна Эмболии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто Одышка, носовое кровотечение Нечасто Пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки или гортани, боль в ротоглотке, икота Частота неизвестна Боль в гортани, кашель, дисфония	Нечасто Одышка Частота неизвестна Пневмонит, плевральный выпот, воспаление глотки, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*	Очень часто Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота Часто Боль в полости рта, гастрит, диспепсия, запор, затруднения при глотании, боль в животе, боль в пищеводе или желудочно-кишечном тракте Нечасто Кровотечение в полости рта, вздутие живота, сухость во рту Частота неизвестна Кровотечение в желудке, нейтропенический колит, эзофагит, воспаление в области анального отверстия	Часто Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, боль в животе Нечасто Рвота, боль в полости рта, затруднения при глотании, боль в пищеводе / желудочно-кишечном тракте Частота неизвестна Кровотечение в желудке или в полости рта, нейтропенический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	Нечасто Веноокклюзионная болезнь печени Частота неизвестна Гепатотоксичность, гепатомегалия	Частота неизвестна Веноокклюзионная болезнь печени, гепатотоксичность

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Макулопапулезная сыпь, пурпура, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, кожный зуд, алопеция Нечасто Мультиформная эритема, угревой дерматит, сыпь, сухость кожи Частота неизвестна Некроз или изъязвление кожи, дерматит, гиперпигментация кожи^d	Нечасто Макулопапулезная сыпь Частота неизвестна Некроз кожи, пурпура, эритема
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто Боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, артралгия Нечасто Миалгия	Частота неизвестна Боль в конечностях, боль в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто Острое поражение почек, гематурия Нечасто Боль в мочевыводящих путях Частота неизвестна Почечная недостаточность, геморрагический цистит^c, дизурия	Нечасто Острое поражение почек Частота неизвестна Гематурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто Астенические состояния (повышенная утомляемость, астения, апатия) Часто Отеки, повышение температуры тела^e, озноб Нечасто Боль в груди несердечного происхождения, боль	Часто Повышенная утомляемость Частота неизвестна Боль в груди несердечного происхождения, повышение температуры тела^e
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто Повышение концентрации билирубина в крови Часто Повышение уровня трансаминаз (АЛТ/АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (γГТ), концентрации С-реактивного белка, снижение или увеличение массы тела Нечасто Повышение уровня щелочной	Часто Повышение концентрации билирубина в крови, повышение уровня трансаминаз (АЛТ/АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (γГТ) Нечасто Повышение концентрации С-реактивного белка

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
	фосфатазы Частота неизвестна Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	Частота неизвестна Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

* Подробное описание приведено ниже

- a Клинически или микробиологически подтвержденная инфекция с нейтропенией 3 или 4 степени (абсолютное количество нейтрофилов [АКН] $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и сепсис
- b Ацидоз может быть следствием высвобождения метансульфоновой кислоты в результате активации/расщепления треоосульфана в плазме
- c Сообщения о случаях (> 2) после кондиционирующей терапии на основе треоосульфана, полученные из других источников
- d Бронзовая пигментация
- e Лихорадка при отсутствии нейтропении; нейтропения определяется как АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$

Описание отдельных нежелательных реакций

Общие инфекции

Общая частота инфекций составила 10,1 % (62/613). Это включает заболеваемость бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями (50/613; 8,1 %) и сепсис (12/613; 2 %). Наиболее частым типом инфекции была легочная инфекция (10/62 [16,1 %]). Патогенами являлись бактерии (в том числе *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вирусы (в том числе цитомегаловирус [ЦМВ], вирус Эпштейна-Барра [ВЭБ]), а также грибы (например, *Candida*). Термин «сепсис» включал сепсис (9/613; 1,5 %), стафилококковый сепсис (2/613; 0,3 %) и энтерококковый сепсис (1/613; 0,2 %). Частота развития инфекций была самой низкой у пациентов, получавших лечение с дозой треоосульфана 10 г/м² в сутки в период с дня -4 по день -2 (8,1 %).

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

У одного из 613 взрослых пациентов (0,2 %) развилось вторичное злокачественное новообразование (рак молочной железы). От других исследователей поступили сообщения о еще нескольких случаях вторичных злокачественных новообразований после кондиционирующей терапии на основе треоосульфана. После длительной терапии обычными дозами треоосульфана, применяемого перорально у пациентов с солидными опухолями, у 1,4 % из 553 пациентов наблюдался острый миелолейкоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нарушения со стороны крови наблюдались у 62 из 613 взрослых пациентов (10,1 %). Наиболее частой побочной реакцией являлась фебрильная нейтропения (10,1 %). Наименьшая частота встречаемости отмечена при схеме с дозированием 10 г/м² в сутки в период с дня -4 по день -2 (4,4 %).

Средняя продолжительность нейтропении (25 %/75 % процентилей) составила 14 (12, 20) суток при дозе треоосульфана 10 г/м² и 17,5 (14, 21) суток при дозе треоосульфана 14 г/м².

Нарушения со стороны сердца

Нарушения со стороны сердца наблюдались у 21 пациента (3,4 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были сердечные аритмии, например, фибрилляция предсердий (1,0 %), синусовая тахикардия (0,8 %), суправентрикулярная тахикардия (0,3 %) и желудочковая экстрасистолия (0,3 %). Отмечались единичные случаи остановки сердца, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Наименьшая частота встречаемости

нарушений со стороны сердца отмечена при схеме с дозой 10 г/м² в сутки в период с дня -4 по день -2 (2,6 %).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 379 пациентов (61,8 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (38,0 %), стоматит (36,4 %), рвота (22,5 %), диарея (14,4 %) и боль в животе (9,6 %). Наименьшая частота этих нежелательных реакций наблюдалась при дозировке 10 г/м² в сутки в период с дня -4 по день -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % и 6,7 % соответственно).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Общая частота веноокклюзионной болезни печени (ВБП) составила 0,8 % (5/613). ВБП развивалась только при дозировке треоосульфана 14 г/м²/сут. Ни один из этих случаев не являлся смертельным или жизнеугрожающим.

Дети

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, указанные в таблице ниже, получены в ходе двух клинических испытаний (включающих в общей сложности 121 пациента, средний возраст которых составил 7 лет [диапазон 0-17 лет]); в которых треоосульфана в сочетании с флударабином (и в основном в комбинации с тиотепой) применялся в кондиционирующей терапии перед аллотГСК у пациентов детского возраста со злокачественными или доброкачественными заболеваниями. Треоосульфана вводили в дозе 10-14 г/м² ППТ в течение 3 последовательных дней.

В таблице используется следующая градация частоты нежелательных реакций: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой градации частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
Инфекции и инвазии*	Очень часто Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	Часто Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*	Частота неизвестна Вторичные злокачественные заболевания, связанные с проводимой терапией ^a	Частота неизвестна Вторичные злокачественные заболевания, связанные с проводимой терапией ^a
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	Очень часто Миелосупрессия, панцитопения Частота неизвестна Фебрильная нейтропения	Очень часто Миелосупрессия, панцитопения Частота неизвестна Фебрильная нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна Алкалоз, нарушение электролитного баланса, гипомагниемия, снижение аппетита	Частота неизвестна Алкалоз
Нарушения со стороны нервной системы*	Часто Головная боль	Частота неизвестна Парестезии

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
	Частота неизвестна Судороги, парестезии	
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна Кровоизлияние в конъюнктиву, сухость глаз	
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна Синдром капиллярной утечки, повышение артериального давления, снижение артериального давления	Частота неизвестна Синдром капиллярной утечки, повышение артериального давления, снижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто Боль в ротоглотке, носовое кровотечение Частота неизвестна Гипоксия, кашель	Частота неизвестна Гипоксия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Стоматит/мукозит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе Часто Затруднения при глотании, воспаление анального отверстия, боль в полости рта Частота неизвестна Нейтропенический колит, диспепсия, проктит, боль в деснах, боль в пищеводе, запор	Очень часто Стоматит/мукозит Часто Затруднения при глотании, диарея, тошнота, рвота Частота неизвестна Нейтропенический колит, боль в животе, боль в пищеводе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто Гепатотоксичность Частота неизвестна Веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто Кожный зуд, алопеция Часто Эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, сыпь, эритема, крапивница, кожная боль, гиперпигментация кожи ^b Частота неизвестна Кожные язвы, мультиформная эритема, буллезный дерматит, угревой дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пеленочный дерматит ^a	Часто Эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь Частота неизвестна Эритема
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна Боль в конечностях	

Системно-органный класс	Все нежелательные реакции / частота	Нежелательные реакции 3-4 степени / частота
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна Острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит, гематурия	Частота неизвестна Острое повреждение почек, почечная недостаточность, неинфекционный цистит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна Эритема мошонки, боль в половом члене	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто Лихорадка ^c Часто Озноб Частота неизвестна Отек лица, чувство усталости, боль	
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто Повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ) Часто Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации билирубина в крови, С-реактивного белка Частота неизвестна Повышение уровня γГТ	Часто Повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ), повышение концентрации билирубина в крови Частота неизвестна Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня γГТ, повышение концентрации С-реактивного белка

* Подробное описание см. ниже

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

^b Бронзовая пигментация

^c Лихорадка при отсутствии нейтропении; нейтропения определяется как абсолютное количество нейтрофилов < 1,0 x 10⁹/л

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Общая частота инфекций у 121 пациента детского возраста составила 11,6 % (14/121) и сопоставима с таковой у взрослых. Частота инфекций была выше в возрастной группе 12-17 лет (6/39 [15,4 %]) по сравнению с детьми младшего возраста (7/59 [11,9 %]).

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

Сообщалось об одном случае развития вторичного злокачественного новообразования (миелодиспластический синдром) у ребенка примерно через 12 месяцев после кондиционирующей терапии серповидноклеточной анемии на основе треоосульфана.

От других исследователей поступили сообщения о шести случаях развития вторичных злокачественных новообразований после кондиционирующей терапии на основе треоосульфана. Пяти пациентам проводилась аллотГСК в отношении первичных иммунодефицитов, то есть заболеваний с повышенным риском неоплазий как таковых. У пациентов развился миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз и саркома Юинга. У одного пациента с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом возник вторичный ювенильный хронический миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Средняя продолжительность нейтропении (25 %/75 % процентиль) составила 22 (17, 26) дня у пациентов детского возраста со злокачественными заболеваниями и 20 (15, 25) дней у пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Нарушения со стороны нервной системы

У одного из 121 пациентов были зарегистрированы судороги на фоне инфекционного энцефалита. В отчете об инициированном исследователем испытании, проведенном у детей с первичным иммунодефицитом, указано пять случаев судорог, возникших после применения других схем кондиционирования на основе треоосульфана (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://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

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел.: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

Основное токсическое действие треоосульфана заключается в глубокой миелоабляции и панцитопении. Кроме того, возможно развитие ацидоза, кожной токсичности, тошноты, рвоты и гастрита. В случаях отличных от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рекомендуемая доза треоосульфана является передозировкой. Специфический антидот при

передозировке треосульфана не известен. Необходим тщательный контроль гематологического статуса и своевременное принятие соответствующих тщательных мер по медицинским показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; алкилсульфонаты.

Код АТХ: L01AB02

Механизм действия

Треосульфан является пролекарством бифункционального алкилирующего средства, обладающего цитотоксической активностью в отношении гемопоэтических клеток-предшественников. Активность треосульфана обусловлена спонтанным превращением в промежуточный продукт – моноэпоксид, и L-диэпоксидбутан (см. раздел 5.2.).

Образовавшиеся эпоксидбутаны алкилируют нуклеофильные центры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и обладают способностью индуцировать образование перекрестных сшивок нитей ДНК, которые считаются ответственными за деплецию стволовых клеток и противоопухолевое действие.

Фармакодинамические эффекты

Треосульфан обладает противоопухолевой и антилейкемической активностью широкого спектра. Эта активность была продемонстрирована на трансплантированных мышам и крысам лимфомах/лейкозах, саркомах и гепатомах, ксенотрансплантатах опухолей человека, биопсиях опухолей человека и клеточных линиях.

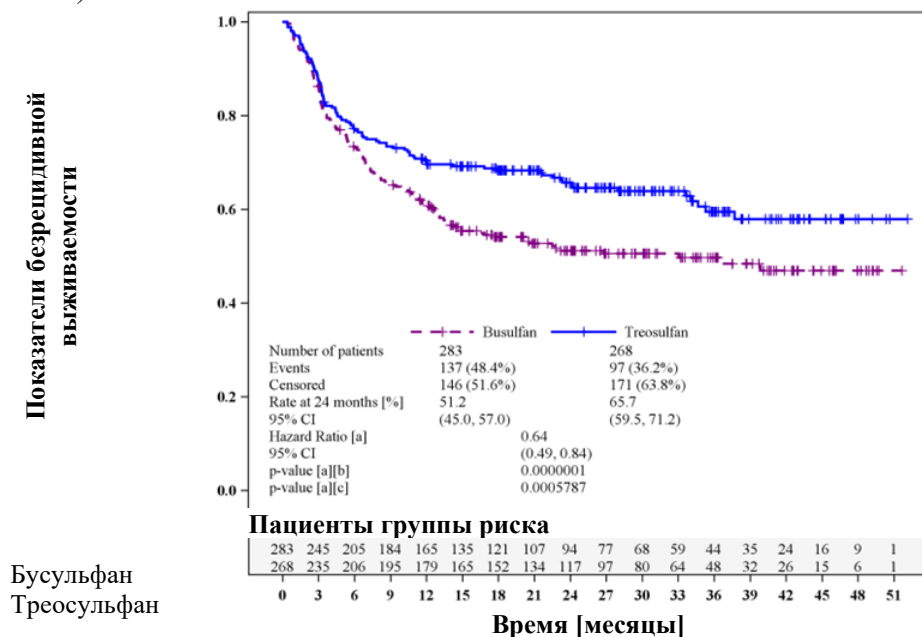
Иммуносупрессивное действие треосульфана обусловлено его токсичностью в отношении примитивных и коммитированных клеток-предшественников, Т-клеток и натуральных киллеров, снижением насыщенности клетками первичных и вторичных лимфатических органов и превентивным действием на "цитокиновый шторм", предшествующий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

Клиническая эффективность и безопасность

В базисном исследовании III фазы взрослые пациенты с острым миелолейкозом (ОМЛ) или миелодиспластическим синдромом (МДС) и повышенным риском стандартной кондиционирующей терапии вследствие возраста (≥ 50 лет) или сопутствующих заболеваний (значение индекса коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток [ИК ТГК] > 2) были рандомизированы для проведения кондиционирования по схеме с использованием треосульфана 3×10 г/м² в сочетании с флударабином (схема FT₁₀; n = 268), либо по схеме с внутривенным введением бусульфана (суммарная доза 6,4 мг/кг) в сочетании с флударабином (схема FB2; n = 283), с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). 64 % пациентов имели ОМЛ, 36 % – МДС. Средний возраст пациентов составлял 60 лет (диапазон 31-70 лет); 25 % пациентов были старше 65 лет.

Первичной конечной точкой исследования была бессобытийная выживаемость (БСВ) в течение 2 лет. События определялись как рецидив заболевания, отторжение трансплантата или смерть (в зависимости от того, что произошло раньше). Была статистически доказана не меньшая эффективность схемы FT₁₀ по сравнению с референтной схемой FB2. Значение p 0,0005787 выявило превосходство треосульфана по сравнению с бусульфаном (Рисунок 1).

Рисунок 1: оценка бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Мейера (полный анализ)



- ^a Скорректировано с учетом типа донора как фактора, группы риска и исследовательского центра в качестве страт с использованием регрессионной модели Кокса.
- ^b Для оценки не меньшей эффективности треосульфана по сравнению с бусульфаном.
- ^c Для оценки превосходства треосульфана над бусульфаном.

Анализ бессобытийной двухлетней выживаемости в различных заранее определенных подгруппах (в зависимости от типа донора, группы риска, заболевания, возрастной группы, индекса коморбидности КИ ТГК, статуса ремиссии на момент включения в исследование и различных комбинаций этих параметров) во всех случаях показал преимущество режима с треосульфаном (отношение рисков [HR] FT₁₀ против FB2 < 1), лишь с одним исключением (группа риска II пациентов с совместимым родственным донором [СРД]; HR 1,18 [95 % ДИ 0,61, 2,26]).

Остальные результаты приведены в Таблице 1.

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

Параметр	Треосульфан	Бусульфан	Отношение рисков ^b (95% ДИ)	Значение P ^b
Количество пациентов	268	283		
Общая выживаемость ^a ; % (95 % ДИ)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Суммарная частота рецидивов/прогрессирования; % (95 % ДИ)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Суммарная частота летальности, связанной с трансплантацией; % (95 % ДИ)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

^a На основе оценок по методу Каплана-Мейера; ^b с поправкой на тип донора, группу риска и исследовательский центр с использованием регрессионной модели Кокса

Результаты в отношении РТПХ представлены в Таблице 2.

Таблица 2: Кумулятивная частота РТПХ (полный анализ)

Параметр	Треосульфан	Бусульфан	Значение P
Количество пациентов	268	283	
Острая РТПХ любой степени, % (95 % ДИ)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Острая РТПХ III/IV степени, % (95 % ДИ)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Хроническая РТПХ ^a , % (95 % ДИ)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Продолжительная хроническая РТПХ ^a , % (95 % ДИ)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a В течение до 2 лет после аллоТГСК			

Имеется ограниченная информация о кондиционирующей терапии на основе треосульфана (схема FT₁₄ ± тиотепа; см. раздел 4.2.) у взрослых пациентов с незлокачественными заболеваниями (НЗЗ). Основными показаниями для аллоТГСК с кондиционированием треосульфаном у взрослых пациентов с НЗЗ являются гемоглобинопатии (например, серповидноклеточная анемия, большая талассемия, первичный иммунодефицит, нарушение гемофагоцитарной функции, нарушение иммунной регуляции и недостаточность функции костного мозга).

В одном исследовании 31 пациенту с НЗЗ проводили терапию по схеме FT₁₄ в сочетании с антиtimoцитарным глобулином. Возраст пациентов варьировал от 0,4 до 30,5 лет, у 29 % показатель ИК ТГК > 2. Всем пациентам была произведена ТГСК, среднее время до приживания нейтрофилов составляло 21 (от 12 до 46) сутки. Прогнозируемая общая двухлетняя выживаемость составила 90%. Полный ответ на лечение был отмечен у 28 пациентов (90 %) по данным клинических симптомов и лабораторных анализов (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20 (12): 1996-2003).

В другом исследовании у 60 пациентов с большой талассемией (возраст 1-37 лет, в том числе 12 взрослых) проводили кондиционирование по схеме FT₁₄ плюс тиотепа. Всем пациентам за исключением одного, умершего на +11 день, была произведена ТГСК; медиана времени восстановления нейтрофилов и тромбоцитов составила 20 дней. При средней продолжительности наблюдения 36 месяцев (диапазон от 4 до 73 мес) общая 5-летняя вероятность выживаемости составила 93 % (95 % ДИ 83-97 %). Различий в результатах между детьми и взрослыми не наблюдалось (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120 (2): 473-6).

Ретроспективный сравнительный анализ режимов кондиционирования на основе треосульфана (n = 16) и бусульфана (n = 81) у взрослых пациентов выявил вполне сопоставимые показатели выживаемости (70,3 ± 15,1 % против 69,3 ± 5,5 %), в то время как риск развития острой РТПХ был ниже в группе треосульфана (отношение рисков 0,28; 95 % ДИ 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92 (12): 1303-1310).

Дети

Эффективность и безопасность кондиционирования на основе треосульфана оценивалась у 70 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ОМЛ, МДС или ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), которым проводили кондиционирование с треосульфаном и флударабином с тиотепой (n = 65) или без (n = 5) тиотепы. Доза треосульфана была адаптирована к ППТ пациента, и 10, 12 или 14 г/м² площади поверхности тела в день вводили в виде двухчасовой внутривенной инфузии на -6, -5 и -4 день перед инфузией стволовых клеток (день 0). В общей сложности 37 пациентов (52,9 %) были моложе 12 лет.

Ни у одного пациента не было отмечено первичной несостоятельности трансплантата, но у одного пациента с ОЛЛ наблюдалась вторичная несостоятельность трансплантата. Частота

полного химеризма донорского типа составила 94,2 % (90 % ДИ 87,2-98,0 %) на визите в день +28, 91,3 % (90 % ДИ 83,6-96,1 %) на визите в день +100 и 91,2 % (90 % ДИ 82,4-96,5 %) на визите через 12 месяцев.

Общая выживаемость через 24 месяца составила 85,7 % (90 % ДИ 77,1-91,2 %). В общей сложности 12 из 70 пациентов (17,1 %) умерло, из них 8 от рецидива/прогрессирования основного заболевания и 4 пациента в связи с трансплантацией. Отсутствие связанной с трансплантацией смертности до дня +100 после ТГСК (первичная конечная точка) составило 98,6 % (90 % ДИ 93,4-99,9 %). Одна смерть пациента по причине, связанной с трансплантацией/лечением, была зафиксирована до дня +100 после ТГСК. Связанная с трансплантацией смертность через 24 месяца составила 4,6 % (90 % ДИ 1,8-11,4 %). У 16 пациентов наблюдались рецидив/прогрессирование заболевания. Суммарная частота рецидивов/прогрессирования составила 23,0 % (90 % ДИ 14,7-31,3 %) на месяц +24.

Эффективность и безопасность кондиционирования на основе треоосульфана/флударабина ± тиотепа дополнительно оценивали у 51 пациента с доброкачественными заболеваниями (первичный иммунодефицит, гемоглобинопатия, врожденные нарушения обмена веществ и синдромы недостаточности костного мозга). Дозу треоосульфана адаптировали к ППТ пациента, и 10, 12 или 14 г/м² площади поверхности тела в день вводили в виде двухчасовой внутривенной инфузии на -6, -5 и -4 день перед инфузией стволовых клеток (день 0). Схема дозирования была адаптирована во время исследования с точки зрения категорий ППТ, применяемых для различных доз, вследствие чего 2 пациента получили более высокую дозу по сравнению с первоначальной схемой дозирования. Пятьдесят оцениваемых пациентов, получавших референтную схему кондиционирования бусульфана/флударабин ± тиотепа, служили активной контрольной группой. Дозу бусульфана адаптировали к массе тела пациента, и на -7, -6, -5 и -4 день вводили от 3,2 до 4,8 мг/кг в сутки. Большая часть участников исследования (84% в обеих группах) получали усиленный режим с тиотепой в 2 разовых дозах по 5 мг/кг/массы тела на -2 день. Возраст большинства пациентов составлял от 28 дней до 11 лет (88,2% в группе треоосульфана и 80% в группе бусульфана). Альфа не контролировалась для многократного тестирования в данном исследовании. Отсутствие смертности, связанной с трансплантацией (лечением), до дня +100 (первичная конечная точка) составило 100,0% (90% ДИ 94,3%-100,0%) в группе треоосульфана и 90,0% (90% ДИ 80,1%-96,0%) в группе бусульфана. Общая выживаемость через 1 год составила 96,1% (90% ДИ 88,0%–98,8%) при применении треоосульфана и 88,0% при применении бусульфана (90% ДИ 77,9%–93,7%). В общей сложности у 2 пациентов (3,9%) в группе треоосульфана и у 2 пациентов (4,0%) в группе бусульфана наблюдалась первичная несостоятельность трансплантата, в то время как вторичная несостоятельность трансплантата была зарегистрирована у 9 пациентов (18,4%), получавших кондиционирование на основе треоосульфана. Частота полного химеризма донорского типа была сопоставима между группами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Треоосульфан представляет собой пролекарство, которое в физиологических условиях (рН 7,4; 37 °С) спонтанно превращается в промежуточный продукт – моноэпоксид - и L-диэпоксидбутан с периодом полувыведения 2,2 часа.

Абсорбция

После внутривенного введения максимальное значение концентрации в плазме достигается к концу инфузии. У взрослых пациентов после 2-часовой внутривенной инфузии треоосульфана в дозе 10, 12 или 14 г/м² максимальные значения концентрации в плазме (среднее ± стандартное отклонение) составили 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл, и 494 ± 126 мкг/мл соответственно.

Распределение

Распределение быстрое, однако проникновение через гематоэнцефалический барьер незначительное (см. раздел 5.3.). Объем распределения у взрослых пациентов составляет около 20-30 л. При применении ежедневно в течение трех последовательных дней по рекомендованной схеме кумуляции не наблюдалось. Треосульфат не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

В физиологических условиях (рН 7,4, температура 37 °C) фармакологически неактивный треосульфат спонтанно (неферментативным путем) превращается в обладающие фармакологической активностью промежуточный продукт моноэпоксибутан (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-эпоксибутан-3,4-диол-4-метансульфонат) и затем в конечный продукт превращения – L-диэпоксибутан (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-диэпоксибутан).

Треосульфат не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4 при применении тестостерона в качестве субстрата. Однако при использовании мидазолама в качестве субстрата треосульфат является обратимым ингибитором CYP2C19 и 3A4. Треосульфат не подавляет транспорт субстрата через различные транспортные белки, за исключением P-gp и MATE2 в очень высоких концентрациях.

Элиминация

Концентрация треосульфата в плазме крови снижается экспоненциально, этот процесс наилучшим образом описывается функцией элиминации первого порядка в двухкомпарментной модели.

Период полувыведения в конечной фазе ($T_{1/2\beta}$) треосульфата, введенного внутривенно (в дозе до 47 г/м²), составляет около 2 ч. Примерно 25-40 % дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 ч, почти 90 % от этого количества – в течение первых 6 ч после введения.

Линейность (нелинейность)

Регрессионный анализ показывает линейность зависимости площади под кривой ($AUC_{0-\infty}$) от введенной дозы треосульфата.

Особые группы пациентов

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования треосульфата у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью не проводились, поскольку таким пациентам обычно не проводится аллоТГСК. Около 25-40 % треосульфата выводится с мочой; однако влияния функции почек на почечный клиренс треосульфата не наблюдалось.

Дети

Обычный расчет дозы на основании площади поверхности тела (ППТ) приводит к значительно более высокой экспозиции (AUC) у детей младшего возраста и младенцев с малым значением ППТ по сравнению с подростками или взрослыми. В связи с этим расчет дозы треосульфата у пациентов детского возраста следует адаптировать соответствующим образом (см. раздел 4.2.), что приводит к сопоставимому воздействию треосульфата на детей всех возрастных групп, что соответствует воздействию дозы 3 x 14 г/м² у взрослых.

Средний кажущийся конечный период полувыведения треосульфата сопоставим у пациентов разных возрастных групп и составляет от 1,3 до 1,6 ч.

Оценка ФК/ФД не показала существенного изменения времени до приживания в зависимости от AUC.

5.3. Данные доклинической безопасности

Четырехнедельное субхроническое внутривенное лечение у крыс показало гематологические изменения, такие как снижение уровня лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов;

снижению относительной массы селезенки и тимуса на фоне лимфоидной атрофии и депрессии костного мозга. Отмечались лимфогистиоцитарная инфильтрация в скелетной мускулатуре и гистопатологические изменения в мочевом пузыре. Признаки гематурии наблюдались преимущественно у самцов животных.

Ввиду алкилирующего механизма действия треоосульфана считается генотоксичным соединением с канцерогенным потенциалом. Специальные исследования репродуктивной токсичности треоосульфана и токсического влияния на развитие животных не проводились. Однако, в ходе исследований хронической токсичности у крыс наблюдалось существенное воздействие на сперматогенез и функцию яичников. В опубликованных литературных данных сообщается о гонадотоксичности треоосульфана у самцов и самок мышей в препубертатном и пубертатном возрасте.

Опубликованные данные о лечении мышей и крыс L-диэпоксибутаном (алкилирующий продукт превращения треоосульфана) выявили нарушения фертильности, развития матки, яичников и спермы.

Исследования на молодых животных

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

5 лет

Восстановленный раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность препарата после восстановления 4,5 мг/мл (0,45 %) раствором хлорида натрия подтверждена в течение 3 дней при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не исключает риск микробного заражения, раствор следует использовать немедленно. Если раствор не использован сразу после приготовления, время и условия его хранения относятся к ответственности врача.

Не следует хранить восстановленный раствор в холодильнике (2-8 °С), так как это может вызвать образование осадка.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 г в бесцветном стеклянном флаконе (тип I Е.Ф.) вместимостью 35 мл или 5 г в бесцветном стеклянном флаконе (тип I Е.Ф.) вместимостью 119 мл, укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины, с алюминиевым колпачком и пластиковой защитной крышкой.

Флакон может быть обтянут прозрачной полимерной пленкой; на флакон или поверх пленки (в случае ее наличия) наклеена этикетка.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

При обращении с Треконди, как и со всеми цитотоксическими препаратами, следует соблюдать осторожность.

Приготовление раствора препарата должен осуществлять специально обученный персонал. При обращении с треосульфамом следует избегать вдыхания препарата, его контакта с кожей или слизистыми оболочками (рекомендуется использовать подходящие одноразовые защитные перчатки, очки, халат, маску). В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо немедленно тщательно промыть соответствующие участки кожи водой с мылом, глаза и слизистые оболочки – 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл). Рекомендуется осуществлять работы на специальном безопасном рабочем месте, оборудованном ламинаром, рабочая поверхность должна быть покрыта непроницаемой для жидкости впитывающей одноразовой пленкой. Утилизацию материалов, использовавшихся для приготовления раствора лекарственного препарата (шприцов, игл и др.), следует проводить с осторожностью и особым вниманием. Следует использовать шприцы и элементы системы с соединителями типа Луер лок. С целью минимизации давления и избежания возможного образования аэрозолей рекомендуется использовать иглы большого диаметра. Давление также может быть снижено путем использования вентилируемых игл.

Беременным женщинам обращение с цитотоксичными веществами противопоказано.

Инструкция по приготовлению раствора препарата:

1. Препарат Треконди растворяют в первичной упаковке (во флаконе). Восстановленный раствор треосульфана из нескольких флаконов можно объединить в стеклянном флаконе большей вместимости, в пакете из ПВХ или полиэтилена.
2. Чтобы избежать проблем с растворимостью препарата, растворитель - раствор натрия хлорида 4,5 мг/мл (0,45 %) - предварительно нагревают до 25-30 °С (не выше), например, на водяной бане.
3. Встряхивая флакон, добиваются отделения лиофилизата от внутренних стенок флакона. Данная процедура очень важна, так как увлажнение прилипшего к поверхности порошка приводит к образованию комков. В случае прилипания энергично встряхивают флакон с тем, чтобы лиофилизат распался.
4. Растворяют содержимое флакона Треконди дозировки 1 г, используя 20 мл предварительно нагретого (не выше 30 °С) раствора натрия хлорида 4,5 мг/мл (0,45 %), путем встряхивания флакона.

Растворяют содержимое флакона Треконди дозировки 5 г, используя 100 мл предварительно нагретого (не выше 30 °С) раствора натрия хлорида 4,5 мг/мл (0,45 %), путем встряхивания флакона.

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

Полученный восстановленный раствор содержит 50 мг тресульфана в 1 мл и представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Раствор с признаками преципитации использовать нельзя.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия
медак ГмбХ (medac GmbH)
Театрштрассе 6, 22880 Ведель (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel)
Тел.: +49 4103 8006-0
Факс: +49 4103 8006-100
Электронная почта: contact@medac.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Беларусь

Российская Федерация
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул. Баркляя, д.6, стр. 5, оф. 417
Тел.: +7 (495) 971-32-91
Электронная почта: ds@corepharma.ru

В Республике Казахстан

Республика Казахстан
ТОО «Wedel pharma»
050060, Алматы, ул. Манаша Козыбаева, д. 8, офис 54
Тел.: +7 727 395 7026
Электронная почта: info@wedelpharma.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003336)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Треконди доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.