

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.12.2022 № 2258
Реєстраційне посвідчення
№UA/19579/01/01
№UA/19579/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.09.2023 № 1599

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРЕКОНДІ
(TRECONDI®)

Склад:

діюча речовина: treosulfane;

Один флакон містить 1 г треосульфану;

Один флакон містить 5 г треосульфану.

Після розчинення 1 мл розчину для інфузій містить 50 мг треосульфану.

допоміжна речовина: відсутні.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий кристалічний порошок.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Код АТХ L01A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Треосульфан являє собою пропрепарат біфункціонального алкілюючого засобу з цитотоксичною активністю щодо клітин-попередників гемопоезу. Активність треосульфану обумовлена його спонтанним перетворенням на моноепоксидний проміжний продукт та L-діепоксибутан (див.розділ «Фармакокінетика»).

Епоксиди утворені алкілатними нуклеофільними центрами дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та здатні індукувати поперечні зв'язки ДНК, які вважаються відповідальними за деплецію стовбурових клітин та протипухлинну дію.

Фармакодинамічні ефекти

Треосульфан має широку протипухлинну та протилейкемічну активність. Це було продемонстровано на прикладі лімфом/лейкемій, сарком та гепатом у мишей та щурів, яким було проведено трансплантації, а також ксенотрансплантатів пухлин людини, біоптатів пухлин людини та клітинних ліній.

Імунодепресивні ефекти треосульфану пояснюються його токсичністю щодо примітивних та комітованих клітин-попередників, T- та природних клітин-кілерів, зменшенням насиченості клітинами первинних та вторинних лімфатичних органів та преклюзивним ефектом щодо «цитокінового шторму», що передуює розвитку захворювання «трансплантаційна хвороба господаря» (GvHD), а також бере участь у патогенезі вено-оклюзійної хвороби.

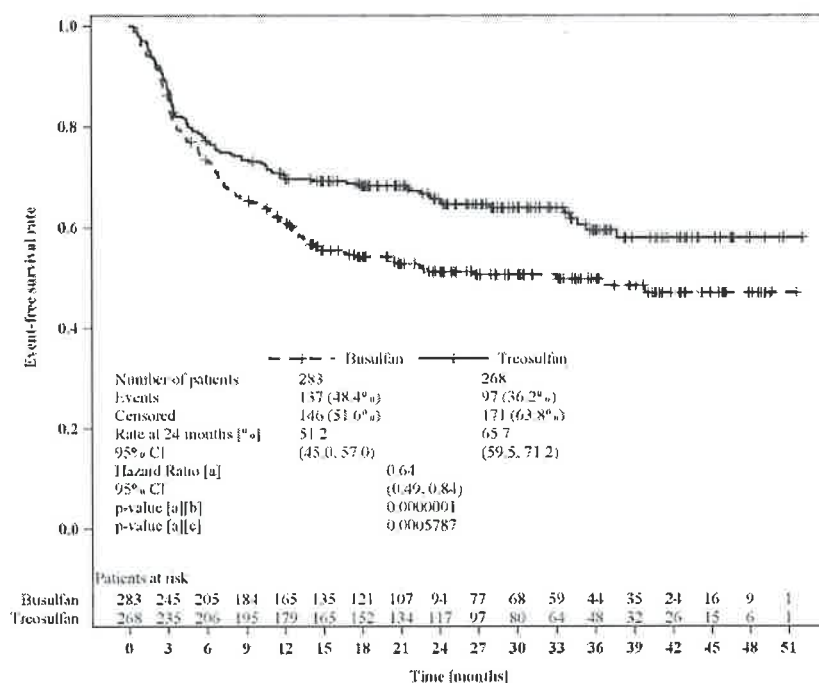
Клінічна ефективність та безпека

У базовому дослідженні фази III дорослі пацієнти з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) чи мієлодиспластичним синдромом (МДС) та підвищеним ризиком для стандартних кондиціонуючих терапій через старший вік (≥ 50 років) чи супутні захворювання (індекс

УДВ "МЕДІКА ФАРМА" ПРАТ
БАКУНА О.М. МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ

коморбідності трансплантації гемопоетичних клітин [ТГК-КІ] оцінка > 2) були рандомізовані для отримання режиму кондиціонування 3×10^6 г/м² треосульфану, комбінованого з флударабіном (FT₁₀; n = 268), чи режиму внутрішньовенного бусульфану (загальна доза 6,4 мг/кг), комбінованого з флударабіном (FB2; n = 283), з послідувочою алло-ТГСК. У 64 % пацієнтів був ГМЛ та у 36 % – МДС. Середній вік пацієнтів був 60 років (діапазон 31–70 років); 25 % пацієнтів були старшими за 65 років. Основним критерієм оцінки у даному дослідженні було виживання без подій (EFS) через 2 роки. Подіями вважався рецидив хвороби, не приживлення трансплантату чи смерть (залежно від того, що фіксувалось раніше). Не менша ефективність групи FT₁₀ порівняно з контрольною групою FB2 була доведена статистично. Р-значення 0,0005787 вказує на перевагу треосульфану порівняно з бусульфаном (Малюнок 1).

Малюнок 1: Оцінка виживання без подій за методом Каплан-Мейера (аналіз повної вибірки)



^a З урахуванням типу донора як фактора, групи ризику та центру як страт за допомогою регресійної моделі Кокса.

^b Для тестування не меншої ефективності треосульфану в порівнянні з бусульфаном.

^c Для тестування переваги треосульфану в порівнянні з бусульфаном.

Аналізи EFS протягом 2 років за різними заздалегідь визначеними підгрупами (тип донора, група ризику, хвороба, вікова група, оцінка ТГК-КІ, статус ремісії на початку дослідження та різні комбінації цих параметрів) увесь час були на користь режиму з треосульфаном (відношення ризиків [BP] FT₁₀ проти FB2 <1), за винятком одного (група пацієнтів ризику II відповідні споріднені донори [MRD]; BP 1,18 [95 % ДІ 0,61, 2,26]).

Детальні результати наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1: Результати лікування за 24 місяці (аналіз повної вибірки)

Показник	Треосульфан	Бусульфан	Відношення ризиків ^b (95 % ДІ)	Р-значення ^b
Число пацієнтів	268	283		
Загальне виживання ^a ; % (95 % ДІ)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Кумулятивна частота рецидивів/прогресування; % (95 % ДІ)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631

ТОВ "МЕДІКА УКРАЇНА"
 БАКУНА О.В. МЕНЕДЖЕР
 З РЕГІСТРАЦІЇ

Кумулятивна частота летальних випадків, пов'язаних із трансплантацією; % (95 % ДІ)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043
<i>^a Оцінка за методом Каплан-Мейєра; ^b з урахуванням типу донора, групи ризику та центру за допомогою регресійної моделі Кокса</i>				

Результати GvHD представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2: Кумулятивна частота GvHD (аналіз повної вибірки)

Показник	Треосульфан	Бусульфан	P-значення
Число пацієнтів	268	283	
Гостре GvHD, усі ступені; % (95 % ДІ)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Гостре GvHD, ступені III/IV; % (95 % ДІ)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Хронічне GvHD ^a ; % (95 % ДІ)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Екстенсивне хронічне GvHD ^a ; % (95 % ДІ)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a До 2 років після алло-ТГСК			

Інформація про кондиціонування на основі треосульфану (FT₁₄ режим ± тіотепа; див розділ «Спосіб застосування та дози») у дорослих пацієнтів із незлоякісними порушеннями (НЗП) обмежена. Основними показаннями для алло-ТГСК з кондиціонуванням на основі треосульфану у дорослих НЗП-пацієнтів є гемоглобінопатії (напр., серповидно-клітинна анемія, велика таласемія [BT]), первинна імунна недостатність, гемофагоцитарне порушення, імунне порушення регуляції та недостатність кісткового мозку).

В одному дослідженні 31 НЗП-пацієнт отримував лікування у режимі FT₁₄ плюс антитимоцитарний глобулін. Вік пацієнтів коливався від 0,4 до 30,5 років, у 29 % показники ТГК-КІ були > 2. В усіх пацієнтів фіксували приживлення трансплантатів із середнім часом приживлення нейтрофілів за 21 (діапазон 12–46) день. Прогнозоване дворічне загальне виживання становило 90 %. Повна відповідь захворювання спостерігалася у 28 пацієнтів (90 %), вимірювана за клінічними симптомами та за лабораторними показниками (Берроуз Л.М. (Burrroughs LM) та наук. гр., Біологія крові та трансплантація кісткового мозку 2014; 20(12):1996-2003).

Італійська дослідницька група лікувала 60 ТМ-пацієнтів (віковий діапазон 1-37 років; у тому числі було 12 дорослих) із режимом FT₁₄ плюс тіотепа. В усіх пацієнтів фіксували приживлення трансплантатів, крім одного, який помер на День +11; середній час до відновлення рівня нейтрофілів та тромбоцитів становив 20 днів. В середньому період подальшого спостереження становив 36 місяців (діапазон 4-73), ймовірність 5-річного загального виживання становила 93 % (95 % ДІ 83-97 %). Ніякої різниці щодо результатів між дітьми та дорослими не спостерігалася (Бернардо М.Е. (Bernardo ME) та наук. гр.; Кров 2012; 120(2):473-6).

Ретроспективне порівняння кондиціонування на основі треосульфану (n = 16) проти кондиціонування на основі бусульфану (n = 81) у дорослих пацієнтів виявило цілком порівнянні показники виживання (70,3 ± 15,1 % проти 69,3 ± 5,5 %), тоді як ризик щодо гострого GvHD був нижчим у групі треосульфану (співвідношення шансів 0,28; 95 % ДІ 0,12-0,67; P = 0,004) (Каоці Г. (Caocci G) та наук. гр.; Американський журнал з гематології 2017; 92(12):1303-1310).

Діти

Ефективність та безпеку кондиціонування на основі треосульфану оцінювали на фронтальній групі 70 пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ), ГМЛ, МДС, чи ювенильним мієломоноцитарним лейкозом (ЮММЛ), які отримували режим кондиціонування на основі треосульфану та флударабіну з (n = 65) чи без (n = 5) тіотепа. Дозу треосульфану адаптували

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА"
БАНКА ОЦІНКА РИЗИКІВ
3 РЕВІЗІЯ ПРАЦІ

до площі тіла пацієнта, і 10, 12 або 14 г/м² поверхні тіла на день вводили у вигляді двогодинної внутрішньовенної інфузії на день -6, -5 і 4 перед введенням стовбурових клітин (день 0). Загалом 37 пацієнтів (52,9 %) були молодшими 12 років.

У жодного пацієнта не було зафіксовано первинне неприживлення трансплантату, але в одного пацієнта з ГЛЛ було зафіксовано вторинне неприживлення трансплантату. Частота розвитку повного химеризму донорського типу становила 94,2 % (90 % ДІ 87,2-98,0 %) при візиті на День + 28, 91,3 % (90 % ДІ 83,6-96,1 %) при візиті на День + 100 та 91,2 % (90 % ДІ 82,4-96,5 %) при візиті через 12 місяців.

Загальне виживання через 24 місяці становило 85,74 % (90 % ДІ 77,1-91,2 %). Загалом 12 із 70 пацієнтів (17,1 %) померло, 8 пацієнтів через рецидив/прогресування захворювання, 4 пацієнтів – через причини, пов'язані з трансплантацією, та ще два пацієнти з інших причин. Відсутність летальних випадків, пов'язаних із трансплантацією, до Дня +100 після ТГСК (первинна контрольна точка) становила 98,6 % (90 % ДІ 93,4-99,9 %). Один пацієнт помер через причину, пов'язану з трансплантацією/лікуванням, до Дня + 100 після ТГСК. Смертність, пов'язана з трансплантацією, через 24 місяці становить 4,6 % (90 % ДІ 1,8 - 11,4 %). В шіснадцяти пацієнтів спостерігали рецидив/прогресування. Кумулятивна частота рецидивів/прогресування становить 23,0 % (90 % ДІ 14,7-31,3 %) на місяць +24.

Ефективність та безпеку кондиціонування на основі треосульфану/флударабіну ± тіотепи було додатково оцінено у 51 пацієнта з незлоякісними захворюваннями (первинний імунodefіцит, гемоглобінопатія, вроджені порушення метаболізму та синдроми недостатності кісткового мозку). Дозу треосульфану адаптували до рівня тіла пацієнта, і 10, 12 або 14 г/м² поверхні тіла на день вводили у вигляді двогодинної внутрішньовенної інфузії на день -6, -5 і -4 перед інфузією стовбурових клітин (день 0)). Схему дозування було адаптовано під час випробування з точки зору категорій BSA, застосованих для різних доз, як наслідок, 2 пацієнти отримали вищу дозу порівняно з початковою схемою дозування. П'ятдесят пацієнтів, які підлягали оцінці, отримували еталонну схему кондиціонування бусульфана/флударабін ± тіотепа, служили групою активного контролю. Дозу бусульфана адаптували до маси тіла пацієнта та застосовували від 3,2 до 4,8 мг/кг/день на 7, 6, 5 і 4 дні. Більшість суб'єктів дослідження (84% в обох групах) отримували інтенсифіковану схему з тіотепою, яку вводили у 2 разові дози 5 мг/кг/маси тіла на -2 день. Більшість пацієнтів були віком від 28 днів до 11 років (88,2% у групі треосульфану та 80% у групі бусульфана). Альфа не контролювалася для багаторазового тестування в цьому дослідженні. Частота випадків смертності, пов'язаної з трансплантацією (лікуванням), до дня +100 (первинна кінцева точка) становила 100,0% (90% ДІ 94,3%-100,0%) у групі треосульфану та 90,0% (90% ДІ 80,1%-96,0%) у рука бусульфана. Загальна виживаність через 1 рік становила 96,1% (90% ДІ 88,0%-98,8%) з треосульфаном і 88,0% з бусульфаном (90% ДІ 77,9%-93,7%). Загалом у 2 пацієнтів (3,9%) у групі треосульфану та у 2 пацієнтів (4,0%) у групі бусульфана спостерігалася первинна неспроможність трансплантата, тоді як про вторинну неспроможність трансплантата повідомлялося у 9 пацієнтів (18,4%), які отримували кондиціонування на основі треосульфану. Частота повного химеризму донорського типу була порівнянною між групами.

Фармакокінетика.

Треосульфан являється пропрепаратом, який у фізіологічних умовах (рН 7,4; 37 °С) спонтанно перетворюється в проміжний продукт із моноепоксидом та L-діепоксибутаном із періодом напіввиведення 2,2 години.

Абсорбція

Після внутрішньовенного введення пікові рівні в плазмі досягаються в кінці часу введення інфузії. Максимальні рівні у плазмі крові (середнє значення ± СВ) дорослих пацієнтів після 2-годинної внутрішньовенної інфузії по 10, 12, 14 г/м² треосульфану становили 306 ± 94 мкг/мл, 461 ± 102 мкг/мл, та 494 ± 126 мкг/мл, відповідно.

Розподіл

Треосульфан швидко розподіляється в організмі; однак, його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр є досить обмеженим (див. інформацію «Доклінічні дані з безпеки»). Об'єм розподілу у дорослих пацієнтів становить близько 20–30 літрів. Накопичення дози при рекомендованому щоденному лікуванні протягом трьох днів поспіль не спостерігалася. Треосульфан не зв'язується з білками плазми.

ТОВ «МЕДІКА УПРА» НА
БАРУНА О. МЕНЕДЖЕР
3 РЕЄСТРАЦІЇ

Біотрансформація

За фізіологічних умов (рН 7,4, температура 37 °С) фармакологічно неактивний треосульфан спонтанно (неферментативно) перетворюється в активний проміжний продукт моноепоксиду (S,S-ЕБДМ = (2S,3S)-1,2-епоксибутан-3,4-діол-4-метансульфонат) і, врешті, в L-діепоксибутан (S,S-ДЕБ = (2S,3S)-1,2:3,4-діепоксибутан).

Треосульфан не має однозначного впливу на активність CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 чи 3A4 з використанням тестостерону як субстрату. Однак при використанні мідазоламу в якості субстрату, треосульфан виявився зворотним інгібітором CYP2C19 і 3A4. Треосульфан не інгібує транспортний субстрат через різні транспортні білки, за рахунок P gp і MATE2 в дуже високих концентраціях.

Виведення

Концентрації треосульфану в плазмі знижуються в геометричній прогресії і найкраще описуються процесом елімінації першого порядку, що забезпечується двокамерною моделлю.

Кінцевий період напіввиведення ($T_{1/2\beta}$) внутрішньовенно введеного треосульфану (до 47 г/м²) становить приблизно 2 години. Приблизно 25–40 % дози треосульфану виводиться у незміненому вигляді з сечею протягом 24 годин, майже 90 % якого – протягом перших 6 годин після введення.

Лінійність/нелінійність

Регресійний аналіз площі під кривою ($AUC_{0-\infty}$) порівняно з дозою треосульфану показав лінійну кореляцію.

Ниркова та печінкова недостатність

Фармакокінетичні дослідження з треосульфаном у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки не проводились, оскільки такі пацієнти, як правило, виключаються з алло-ТГСК. Близько 25–40 % треосульфану виводиться із сечею; однак ніякого впливу функції нирок на очищення нирок від треосульфану не спостерігалось.

Діти

Розрахунок дози був звичайним, просто на основі ППТ, оскільки менші діти та немовлята із нижчим показником ППТ одержують значно більший вплив (AUC) порівняно з підлітками. Отже, дозування треосульфану для педіатричних пацієнтів має бути підібране відповідно до ППТ (див.розділ «Спосіб застосування та дози»), що призводить до порівняльної експозиції треосульфану у дітей усіх вікових груп, що відповідає експозиції дози 3 × 14 г/м² для дорослих.

Середній видимий термінальний період напіввиведення треосульфану порівнювали між різними віковими групами, який коливався між 1,3 та 1,6 години.

Оцінка ФК/ФД не виявила суттєвої зміни часу до приживлення як функції AUC.

Доклінічні дані з безпеки

Чотиритижневе, субхронічне, внутрішньовенне лікування щурів призвело до гематологічних змін у вигляді зниження рівня лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів; зниження відносної маси селезінки та тимуса в контексті лімфоїдної атрофії та пригнічення кісткового мозку. Спостерігали лімфогістіоцитарну інфільтрацію скелетної мускулатури та гістопатологічні зміни сечового міхура. Ознаки гематурії спостерігалися переважно у самців.

Завдяки своєму алкілюючому механізму дії треосульфан характеризується як генотоксична сполука з канцерогенним потенціалом. Спеціальних досліджень щодо токсичності репродуктивної функції та розвитку від треосульфану на тваринах не проводилось. Однак під час тестів на хронічну токсичність у щурів було встановлено, що він чинить суттєвий вплив на сперматогенез та функцію яєчників. Оpubліковано літературні дані щодо гонадотоксичності треосульфану у мишей у їх допубертатний і пубертатний періоди.

Опубликовані дані про введення L-діепоксибутану (алкілюючий продукт перетворення треосульфану) мишам та щурам виявили порушення фертильності, розвитку матки та яєчників, а також сперми.

Дослідження статевонезрілих тварин

У дослідженнях токсичності у статевонезрілих щурів треосульфан індукував незначне уповільнення фізичного розвитку та невелику затримку розкриття піхви у самок. У щурів

ТОВ "МЕДІКАУТНА"
БАКУНА О.М. МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ

спостерігали дуже низький рівень проникнення треосульфану через гематоенцефалічний бар'єр. Концентрація треосульфану в мозковій тканині була на 95 %–98 % нижчою, ніж у плазмі. Однак було виявлено приблизно в 3 рази більший вплив на тканини мозку статевонезрілих щурів порівняно з молодими дорослими особами.

Клінічні характеристики.

Показання.

Треосульфан у комбінації з флударабіном призначають у складі кондиціонуючого лікування перед аlogenною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (алло-ТГСК) у дорослих пацієнтів, а також у дітей від одного місяця зі злоякісними та незлоякісними захворюваннями.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини
- Активне неконтрольоване інфекційне захворювання
- Тяжкі супутні порушення діяльності серця, легенів, печінки та нирок
- Анемія Фанконі та інші порушення відновлення розривів ДНК
- Вагітність (див.розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
- Введення живої вакцини

Особливі заходи безпеки.

Як і з іншими цитотоксичними речовинами, при роботі з треосульфаном слід дотримуватися відповідних запобіжних заходів.

Відновлення даного лікарського засобу повинно проводитися підготовленим персоналом. При роботі з треосульфаном слід уникати (рекомендується використовувати відповідні захисні одноразові рукавички, окуляри, одяг та маску) його вдихання, контакту зі шкірою чи контакту зі слизовими оболонками. Забруднені частини тіла потрібно ретельно промити водою з милом, очі слід промити розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %). Якщо є можливість, рекомендується працювати за спеціальним технічним столом, облаштованим ламінарною установкою з водонепроникною абсорбуючою плівкою для одноразового використання. Належна обережність та запобіжні заходи повинні застосовуватися щодо утилізації матеріалів (шприци, голки тощо), що використовуються для відновлення цитотоксичних препаратів. Користуйтеся наконечником Люера для всіх шприців та іншими пристосуваннями у системах. У ширококанальних голках рекомендуються мінімізувати тиск та можливе утворення аерозолу. Останнє також можна зробити, використовуючи вентиляційну голку.

Вагітні жінки персоналу не повинні працювати з цитотоксичними речовинами.

Інструкції щодо відновлення треосульфану:

1. Треосульфан відновлюють у його оригінальному скляному флаконі. Відновлені розчини треосульфану можна комбінувати у більшому скляному флаконі, ПВХ чи ПЕ пакеті.
2. Щоб уникнути проблем з розчиненням, підігрійте розчинник, розчин хлориду натрію 4,5 мг/мл (0,45 %) до 25 °C - 30 °C (не вище), наприклад, використовуючи водяну баню.
3. Обережно відділіть порошок треосульфану від внутрішньої поверхні флакона методом струшування. Ця процедура є дуже важливою, оскільки зволоження порошку, який прилип до поверхні, призводить до утворення прилиплих грудочок. Якщо це трапиться, енергійно струшуйте флакон, доки грудочки не розчиняться.
4. Проводити відновлення кожного флакона Треконді, що містить 1 г треосульфану, у 20 мл попередньо підігрітого (максимум 30 °C) розчину хлориду натрію 4,5 мг/мл (0,45 %) методом струшування.

Проводити відновлення кожного флакона Треконді, що містить 5 г треосульфану, у 100 мл попередньо підігрітого (максимум 30 °C) розчину хлориду натрію 4,5 мг/мл (0,45 %) методом струшування.

Для приготування розчину хлориду натрію 4,5 мг/мл (0,45 %) можна змішати еквівалентні об'єми розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) та води для ін'єкцій.

ТОВ "МЕДАН УКРАЇНА"
БАНКОВА ДИРЕКЦІЯ
3 ВЕСНА ІІІ

Відновлений розчин містить 50 мг треосульфану в 1 мл та являє собою прозорий безбарвний розчин. Розчини, що мають будь-які ознаки випадіння осаду, використовувати не слід.

Треосульфан має мутагенний та канцерогенний потенціал. Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, які були використані для його відновлення та введення, повинні бути утилізовані відповідно до стандартних процедур, які застосовуються щодо антинеопластичних засобів, з урахуванням положень чинного законодавства, що стосуються утилізації небезпечних відходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Жодних випадків щодо взаємодії треосульфану при хіміотерапії високими дозами не спостерігалось.

Проведені детальні дослідження *in vitro* не виключили повністю потенційну взаємодію між високими плазмовими концентраціями треосульфану та субстратів CYP3A4, CYP2C19 чи P-глікопротеїн (P-gr).

Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання передбачило слабку (співвідношення $AUC \geq 1,25$ і < 2) до помірної (співвідношення $AUC \geq 2$ і < 5) взаємодії для CYP3A4, слабку взаємодію для CYP2C19 і незначну (співвідношення $AUC < 1,25$) взаємодію для P-gr.

Отже, лікарські засоби з вузьким терапевтичним індексом (напр., дигоксин), які є субстратами для CYP3A4, CYP2C19 чи P-gr, не слід застосовувати під час лікування з треосульфаном.

Беручи до уваги загальний час лікування та відповідні фармакокінетичні властивості лікарських засобів, що застосовуються одночасно (наприклад, період напіввиведення), потенціал взаємодії можна зменшити до «відсутності взаємодії» (коефіцієнт $AUC < 1,25$), якщо всі лікарські засоби, які застосовуються одночасно, приймати за 2 години до або через 8 годин після 2-годинної внутрішньовенної інфузії треосульфану.

Вплив треосульфану на фармакокінетику флударабіну невідомий.

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Виражена мієлосупресія з панцитопенією – це бажаний терапевтичний ефект кондиціонуєного лікування на основі треосульфану, що спостерігається у всіх пацієнтів. Тому рекомендується часто контролювати показники загального аналізу крові до відновлення системи кровотворення.

У фазі тяжкої нейтропенії (середня тривалість нейтропенічного періоду становить 14-17,5 днів у дорослих та 20-22 дні у педіатричних пацієнтів) ризик інфекційного зараження підвищується. У зв'язку з цим слід розглядати можливість профілактичного чи емпіричного протиінфекційного лікування (бактеріального, вірусного, грибового). Фактори росту (G-CSF, GM-CSF), підтримка щодо тромбоцитів та/або еритроцитів повинні призначатися за необхідності.

Вторинні злоякісні новоутворення

Вторинні злоякісні новоутворення – це добре вивчені ускладнення, що спостерігаються при довготривалому виживанні після алло-ТГСК. Наскільки треосульфан може впливати на їх розвиток, не відомо. Пацієнту слід пояснити про ймовірність ризику розвитку вторинного злоякісного захворювання. На основі одержаних клінічних даних Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC) треосульфан був класифікований для людського організму як канцероген.

Мукозит

Оральний мукозит (включаючи високий ступінь тяжкості протікання) є дуже поширеним небажаним явищем кондиціонування на основі треосульфану, що проводиться перед алло-ТГСК. Рекомендується проведення профілактичних заходів щодо мукозиту (напр. місцеві протимікробні засоби, бар'єрні захисні засоби, лід та належна гігієна порожнини рота).

Вакцини

Супутне застосування живих атенуйованих вакцин не рекомендується.

ТОВ "МЕДАК" ІНТЕР
БАЛАНСОВАНА
3 РЕЕСТРАЦІЯ

Фертильність

Треосульфам може негативно вплинути на фертильність. Тому чоловікам, які одержують лікування з треосульфамом, рекомендується не зачинати дитину протягом 6 місяців після лікування та звернутися за консультацією щодо кріоконсервації сперми до лікування через можливість розвитку незворотної інфертильності внаслідок терапії з треосульфамом. У пацієток у передменопаузальний період часто розвивається супресія яєчників та аменорея з симптомами менопаузи (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Педіатрична популяція

Судоми

Описані поодинокі повідомлення про судоми у немовлят (вік ≤ 4 місяців) з первинними імунodefіцитами після кондиціонуючого лікування на основі треосульфаму в комбінації з флударабіном чи циклофосфамідом. Отже, немовлят віком до 4 місяців слід контролювати на наявність ознак неврологічних побічних реакцій. Хоча й не можна стверджувати, що причиною став саме треосульфам, для дітей до 1 року для профілактики можна розглянути можливість застосування клоназепаму.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння

Описаний значний зв'язок між віком і респіраторною токсичністю у педіатричних пацієнтів, які отримували кондиціонування на основі треосульфаму.

У дітей молодше одного року (в основному з незлоякісними захворюваннями, особливо з імунodefіцитами) фіксували більше випадків респіраторної токсичності III/IV ступеня, можливо, через легеневі інфекції, які вже були у них ще до проведення кондиціонуючого лікування.

Пелюшковий дерматит

Пелюшковий дерматит може з'являтися у маленьких дітей через виведення треосульфаму з сечею. Тому підгузники потрібно часто змінювати протягом 6–8 годин після кожної інфузії треосульфаму.

Екстравазація

Треосульфам вважається засобом, що викликає подразнення. Внутрішньовенне введення потрібно виконувати з використанням безпечної техніки. Якщо з'являється підозра на екстравазацію, слід користуватися загальними заходами безпеки. Жодних конкретних рекомендованих заходів не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування треосульфаму у вагітних жінок немає. Дослідження на тваринах щодо репродуктивної токсичності недостатні (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Треосульфам під час вагітності протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє треосульфам у грудне молоко. Під час лікування з треосульфамом годування груддю потрібно припинити.

Фертильність

Треосульфам може негативно впливати на фертильність у чоловіків та жінок. Чоловікам слід звернутися за консультацією щодо кріоконсервації сперми до початку лікування через ризик незворотної інфертильності.

Як відомо у випадку з іншими алкілюючими кондиціонуючими речовинами, треосульфам може спричинити пригнічення функції яєчників та аменорею із симптомами клімаксу у жінок доклімактеричного віку.

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок

Як сексуально активні чоловіки, так і жінки дітородного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом і до 6 місяців після лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.

Треосульфан має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Ймовірно, що певні побічні реакції треосульфану, такі як нудота, блювання чи запаморочення, можуть впливати на ці функції.

Спосіб застосування та дози.

Введення треосульфану повинно здійснюватися під наглядом лікаря, що має досвід у проведенні кондиціонуючого лікування з послідуною алло-ТГСК.

Дозування

Дорослі зі злоякісними захворюваннями

Треосульфан застосовується у комбінації з флударабіном.

Рекомендована доза та схема застосування:

- Треосульфан по 10 г/м² площі поверхні тіла (ППТ) на день методом двогодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом трьох днів поспіль (День -4, -3, -2) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза треосульфану становить 30 г/м²;
- Флударабін по 30 мг/м² ППТ на день методом півгодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом п'яти днів поспіль (День -6, -5, -4, -3, -2) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза флударабіну становить 150 мг/м²;
- Треосульфан повинен застосовуватися перед флударабіном у Дні -4, -3, -2 (режим FT₁₀).

Дорослі із незлоякісним захворюванням

Треосульфан застосовується у комбінації з флударабіном, з чи без тіотепи.

Рекомендована доза та схема застосування:

- Треосульфан по 14 г/м² площі поверхні тіла (ППТ) на день методом двогодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом трьох днів поспіль (День -6, -5, -4) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза треосульфану становить 42 г/м²;
- Флударабін по 30 мг/м² ППТ на день методом півгодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом п'яти днів поспіль (День -7, -6, -5, -4, -3) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза флударабіну становить 150 мг/м²;
- Треосульфан повинен застосовуватися перед флударабіном у Дні -6, -5, -4 (режим FT₁₄).
- Тіотепа по 5 мг/кг двічі на день у вигляді двох внутрішньовенних інфузій протягом 2-4 годин у День -2 перед інфузією стовбурових клітин (День 0).

Люди похилого віку

Ні для якої категорії пацієнтів похилого віку жодне коригування дози не потрібне.

Ниркова та печінкова недостатність

Жодне коригування дози при недостатності невеликого чи середнього ступеню тяжкості не потрібне, але треосульфан протипоказаний пацієнтам із серйозною недостатністю.

Спосіб введення

Треосульфан призначається для внутрішньовенного застосування у вигляді двогодинної інфузії.

Запобіжні заходи, яких слід дотримуватися перед роботою з лікарським засобом або його введенням

При роботі з треосульфаном слід уникати його вдихання, контакту зі шкірою, контакту зі слизовими оболонками. Вагітні жінки персоналу не повинні працювати з цитотоксичними речовинами.

Внутрішньовенне введення повинно здійснюватися з використанням безпечної техніки, щоб уникнути екстравазації див. розділ «*Особливості застосування*».

Стосовно інструкцій щодо відновленого лікарського засобу Треконді перед введенням див. розділ «*Особливі заходи безпеки*».

Діти.

Треосульфан застосовується у комбінації з флударабіном, з тіотепою (інтенсивний режим; режим FT₁₀₋₁₄ТТ) чи без тіотепи (режим FT₁₀₋₁₄).

Рекомендована доза та схема застосування:

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА"
БАКУНА О.О. МЕДБЕДЖЕР
РЕЄСТРАЦІЯ

- Треосульфан по 10-14 г/м² площі поверхні тіла (ППТ) на день методом двогодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом трьох днів поспіль (День -6, -5, -4) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза треосульфану становить 30-42 г/м²;

Доза треосульфану повинна встановлюватися за ППТ пацієнта наступним чином:

Площа поверхні тіла (м ²)	Доза треосульфану (г/м ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 – 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Флударабін по 30 мг/м² ППТ на день методом півгодинної внутрішньовенної інфузії, яку застосовують протягом п'яти днів поспіль (День -7, -6, -5, -4, -3) перед інфузією стовбурових клітин (День 0). Загальна доза флударабіну становить 150 мг/м²;
- Треосульфан повинен застосовуватися перед флударабіном;
- Тіотепа (інтенсивний режим по 5 мг/кг двічі на день) у вигляді двох внутрішньовенних інфузій протягом 2–4 годин у День -2 перед інфузією стовбурових клітин (День 0).

Безпека та ефективність треосульфану у дітей до 1 місяця життя ще не встановлені.

Передозування.

Основним токсичним ефектом треосульфану є глибока мієлоабляція та панцитопенія. Крім того, може виникати ацидоз, шкірна токсичність, нудота, блювання та гастрит. За відсутності проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин рекомендована доза треосульфану може бути передозуванням. Спеціального відомого антидоту для передозування треосульфаном не існує. Гематологічний статус потрібно ретельно контролювати та застосовувати активні запобіжні заходи, призначувані за медичними показаннями.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Виражена мієлосупресія/панцитопенія є бажаним терапевтичним ефектом кондиціонуючої терапії, що з'являється у всіх пацієнтів. Загальні показники крові, як правило, відновлюються після ТГСК.

Після кондиціонування на основі треосульфану з подальшим проведенням алло-ТГСК найбільш частими побічними реакціями (дорослі/педіатричні пацієнти) є загальні інфекції (10,1 % /11,4 %), функціональні порушення шлунково-кишкового тракту (нудота [38,0 %/26,4 %], стоматит [36,4 %/69,3 %], блювання [22,5 %/43,2 %], діарея [14,4 %/33,0 %], болі в животі [9,6 %/17 %]), стомливість (14,4 %/2,3 %), фебрильна нейтропенія (10,1 %/1,1 %), зниження апетиту (8,0%/0,8%), макулопапульозний висип (5,2 %/7,4 %), набряк (6,2 %/0 %), а також підвищення рівня аланінамінотрансамінази (АЛТ [4,9 %/9,1 %]), аспаратамінотрансферази (АСТ [4,1 %/8,0 %]) та білірубіну (17,1 %/5,7 %).

Дорослі

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

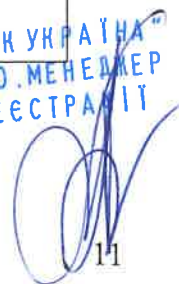
Частота побічних реакцій, наведених у таблиці нижче, отримана з 5 клінічних випробувань (які включали загалом 613 пацієнта), у яких досліджували треосульфан у комбінації з флударабіном як кондиціонуюче лікування перед алло-ТГСК у дорослих пацієнтів. Треосульфан вводили в діапазоні дозування 10-14 г/м² ППТ протягом 3 днів поспіль.

Побічні реакції перераховані нижче за класом системи органів та частотою прояву: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000) та невідомо (неможливо оцінити за наявними

даними). У кожній групі частоти проявів небажані реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості.


Клас системи органів (SOC)	Усі побічні реакції/ Частота проявів	Побічні реакції 3-4 ступеня/ Частота проявів
Інфекції та інвазії*	Часто Інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові), сепсис ^a Невідомо Септичний шок ^c	Часто Інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові), сепсис ^a Невідомо Септичний шок ^c
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)*	Невідомо Друге злоякісне захворювання, пов'язане з лікуванням	Невідомо Друге злоякісне захворювання, пов'язане з лікуванням
Порушення з боку крові та лімфатичної системи*	Дуже часто Міелосупресія, панцитопенія, фебрильна нейтропенія	Дуже часто Міелосупресія, панцитопенія, фебрильна нейтропенія
Порушення з боку імунної системи	Часто Підвищена чутливість	
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Часто Зниження апетиту Нечасто Порушення толерантності до глюкози, включаючи гіперглікемія та гіпоглікемія Невідомо Ацидоз ^b	Часто Зниження апетиту Нечасто Порушення толерантності до глюкози, включаючи гіперглікемія та гіпоглікемія Невідомо Ацидоз ^b
Порушення психіки	Часто Безсоння Нечасто Сплутаність свідомості	Невідомо Сплутаність свідомості
Порушення з боку нервової системи	Часто Головний біль, запаморочення Нечасто Внутрішньочерепний крововилив, периферична сенсорна нейропатія Невідомо Енцефалопатія, екстрапірамідне порушення, запаморочення, парестезія	Нечасто Головний біль Невідомо Енцефалопатія, внутрішньочерепний крововилив, запаморочення, периферична сенсорна нейропатія
Порушення з боку органів зору	Невідомо Синдром сухого ока	
Порушення з боку слуху та внутрішнього вуха	Нечасто Запаморочення	

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА"
БАКУНА О. МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ



<p>Порушення з боку серця*</p>	<p>Часто Серцева аритмія (напр., миготлива аритмія, синусова аритмія)</p> <p>Невідомо Зупинка серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда, перикардіальний випіт</p>	<p>Нечасто Серцева аритмія (напр., миготлива аритмія, синусова аритмія)</p> <p>Невідомо Зупинка серця, інфаркт міокарда</p>
<p>Порушення з боку судин</p>	<p>Часто Гіпертензія, гіпотензія, гіперемія</p> <p>Нечасто Гематома</p> <p>Невідомо Емболія</p>	<p>Нечасто Гіпертензія</p> <p>Невідомо Емболія</p>
<p>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</p>	<p>Часто Задишка, носова кровотеча</p> <p>Нечасто Пневмоніт, плевральний випіт, запалення глотки чи гортані, ротоглотковий біль, гикавка</p> <p>Невідомо Біль у гортані, кашель, дисфонія</p>	<p>Нечасто Задишка</p> <p>Невідомо Пневмоніт, плевральний випіт, запалення глотки, носова кровотеча</p>
<p>Порушення з боку травного тракту*</p>	<p>Дуже часто Стоматит/мукозит, діарея, нудота, блювання</p> <p>Часто Біль у ротовій порожнині, гастрит, диспепсія, закреп, дисфагія, біль у животі, стравоході або шлунково-кишковому тракті</p> <p>Нечасто Кровотеча з рота, здуття живота, сухість у роті</p> <p>Невідомо Шлункова кровотеча, нейтропенічний коліт, езофагіт, запалення прямої кишки</p>	<p>Часто Стоматит/мукозит, діарея, нудота, болі в животі</p> <p>Нечасто Блювання, біль у ротовій порожнині, дисфагія, стравохідні або шлунково-кишкові болі</p> <p>Невідомо Шлункова кровотеча або кровотеча з рота, нейтропенічний коліт</p>
<p>Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів*</p>	<p>Нечасто Вено-оклюзійна хвороба печінки</p> <p>Невідомо Гепатотоксичність, гепатомегалія</p>	<p>Невідомо Вено-оклюзійна хвороба печінки, гепатотоксичність</p>

ТОВ "МЕДАН УКРАЇНА"
 БАКУНА О.О. МЕНЕДЖЕР
 З РЕЄСТРАЦІЇ



<p>Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин</p>	<p>Часто Макулопапульозний висип, пурпура, еритема, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, свербіж, алопеція</p> <p>Нечасто Мультиформна еритема, акнеформний дерматит, висип, суха шкіра</p> <p>Невідомо Некроз або виразка шкіри, дерматит, гіперпігментація шкіри^d</p>	<p>Нечасто Макулопапульозний висип</p> <p>Невідомо Некроз шкіри, пурпура, еритема</p>
<p>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини</p>	<p>Часто Біль у кінцівці, біль у спині, біль у кістках, артралгія</p> <p>Нечасто Міалгія</p>	<p>Невідомо Біль у кінцівках, біль у кістках</p>
<p>Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів</p>	<p>Часто Гостре ураження нирок, гематурія</p> <p>Нечасто Біль у сечовивідних шляхах</p> <p>Невідомо Ниркова недостатність, геморагічний цистит^e, дизурія</p>	<p>Нечасто Гостре ураження нирок,</p> <p>Невідомо Гематурія</p>
<p>Загальні розлади і порушення в місці введення</p>	<p>Дуже часто Астенічні стани (стомливість, астения, сонливість)</p> <p>Часто Набряк, пірексія^e, озноб</p> <p>Нечасто Несерцевий біль у грудях, біль</p>	<p>Часто Стомливість</p> <p>Невідомо Несерцевий біль у грудях, набряк пірексія^e</p>
<p>Лабораторні та інструментальні дані</p>	<p>Дуже часто Підвищений рівень білірубину в крові</p> <p>Часто Підвищений рівень трансаміназ (АЛТ/АСТ), підвищений рівень ГГТ, підвищений рівень С-реактивного білка, зменшення маси тіла, збільшення маси тіла</p> <p>Нечасто Підвищений рівень лужної фосфатази крові</p> <p>Невідомо Підвищений рівень</p>	<p>Часто Підвищений рівень білірубину в крові, підвищений рівень трансаміназ (АЛТ/АСТ), підвищений рівень ГГТ</p> <p>Нечасто Підвищений рівень С-реактивного білка</p> <p>Невідомо Підвищений рівень лужної фосфатази крові</p>

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА"
БАКУНА О. О. МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ

	лактатдегідрогенази (ЛДГ) крові	
--	------------------------------------	--

- * Дивіться детальні розділи нижче
- ^a Інфекція з нейтропенією 3- або 4-го ступеня, задокументована у клінічних чи мікробіологічних дослідженнях (абсолютна кількість нейтрофілів [АКН] < 1,0 x 10⁹/л), та сепсис
 - ^b Ацидоз може бути наслідком вивільнення метансульфонової кислоти через активацію/розщеплення треосульфану в плазмі
 - ^c Повідомлення про клінічні випадки (> 2) після кондиціонування на основі треосульфану, одержані з інших джерел
 - ^d Бронзова пігментація
 - ^e Лихоманка за відсутності нейтропенії, коли нейтропенія визначається як АКН < 1,0 x 10⁹/л

Опис окремих побічних реакцій

Загальні інфекції

Загальна захворюваність на інфекції становила 10,1 % (62/613). Це включає захворюваність на бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (50/613; 8,1%) і загальний сепсис (12/613; 2%). За типом найчастіше фіксували легеневу інфекцію (10/62 [16,1 %]). Патогени включали бактерії (напр., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), віруси (напр., цитомегаловірус [ЦМВ], вірус Епштейна-Барр [ЕБВ]), а також гриби (напр., кандиди). Загальний сепсис включає сепсис (9/613; 1,5 %), стафілококовий сепсис (2/613; 0,3 %) та ентерококовий сепсис (1/613; 0,2 %). Рівень зараження був найнижчим у пацієнтів, які отримували режим дозування по 10 г/м² треосульфану на день, з Дня -4 по -2 (8,1 %).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)

В одного з 613 дорослих пацієнтів (0,2 %) розвинулося друге злоякісне захворювання (рак молочної залози). Інші дослідники повідомляли про ще кілька випадків другого злоякісного захворювання після кондиціонування на основі треосульфану. Після тривалої терапії звичайними дозами перорального застосування треосульфану у пацієнтів із солідними пухлинами гострий мієлоїдний лейкоз спостерігався в 1,4 % із 553 пацієнтів.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Порушення з боку крові спостерігалися у 62 з 613 дорослих пацієнтів (10,1 %). Найбільш частою побічною реакцією була фебрильна нейтропенія (11,3 %). Найнижча частота цих проявів була зафіксована при режимі дозування 10 г/м²/день, від Дня -4 до -2 (4,4 %).

Середня (у процентильному еквіваленті 25 %/75 %) тривалість нейтропенії становила 14 (12, 20) днів із дозою треосульфану 10 г/м² та 17,5 (14, 21) днів із дозою треосульфану 14 г/м².

Порушення з боку серця

Порушення з боку серця спостерігалися у 21 пацієнтів (3,4 %). Найбільш частими побічними реакціями були серцева аритмія, напр., миготлива аритмія (1,0 %), синусова тахікардія (0,8 %), суправентрикулярна тахікардія (0,3 %) та шлуночкова екстрасистола (0,3 %). Фіксувалися окремі випадки зупинки серця, серцевої недостатності та інфаркту міокарда. Найнижча частота порушень з боку серця спостерігалася при режимі дозування 10 г/м²/день, від Дня -4 до -2 (2,6 %).

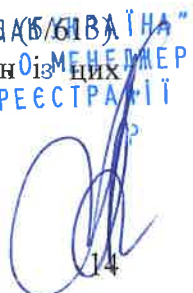
Порушення з боку травного тракту

Порушення з боку травного тракту спостерігалися у 379 пацієнтів (61,8 %). Найчастішими повідомленнями про побічні реакції були: нудота (38,0 %), стоматит (36,4 %), блювання (22,5 %), діарея (14,4 %) та болі в животі (9,6 %). Найнижча частота цих побічних реакцій спостерігалася при режимі дозування 10 г/м² на день, від Дня -4 до -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % та 6,7 % відповідно).

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів

Загальна частота проявів вено-оклюзійної хвороби печінки (VOD) становила 0,3 % (2/613). VOD фіксувалася лише при режимі дозування треосульфану 14 г/м²/день. Жоден із цих випадків не призвів до летального наслідку чи загрози життю.

03.05.2018
 Директор
 БІОС/БІВА ІНН
 ЖОВТЯН
 3 РЕЄСТРАЦІЇ



Педіатрична популяція

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, наведені в таблиці нижче, отримані з двох клінічних досліджень (що включали загалом 121 пацієнтів; середній вік 7 років [діапазон 0–17 років]), у яких треосульфат у комбінації з флударабіном (і переважно з додатковою тіотепою) вводили як терапію кондиціонування перед алло-ТГСК у педіатричних пацієнтів зі злоякісними чи незлоякісними захворюваннями. Треосульфат вводили в діапазоні дозування 10-14 г/м² ППТ протягом трьох днів поспіль.

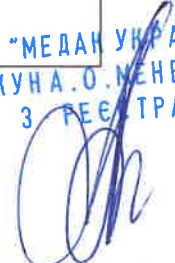
Побічні реакції перераховані нижче за класом системи органів та частотою проявів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі часта проявів небажані реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості.

Клас системи органів (SOC)	Усі побічні реакції / Частота проявів	Побічні реакції 3-4 ступеня / Частота проявів
Інфекції та інвазії*	Дуже часто Інфекції (бактеріальні, вірусні, грибкові)	Часто Інфекції (бактеріальні, вірусні, грибкові)
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)*	Невідомо Друге злоякісне захворювання, пов'язане з лікуванням ^a	Невідомо Друге злоякісне захворювання, пов'язане з лікуванням ^a
Порушення з боку крові та лімфатичної системи*	Дуже часто Міелосупресія, панцитопенія Невідомо Фебрильна нейтропенія	Дуже часто Міелосупресія, панцитопенія Невідомо Фебрильна нейтропенія
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Невідомо Алкалоз, порушення електролітного балансу, гіпомагнезіємія, зниження апетиту	Невідомо Алкалоз
Порушення з боку нервової системи*	Часто Головний біль Невідомо Пароксизм, парестезія	Невідомо Парестезія
Порушення з боку органів зору	Невідомо Кон'юнктивальний крововилив, синдром сухого ока	
Порушення з боку судин	Невідомо Синдром капілярного витоку, гіпертензія, гіпотензія	Невідомо Синдром капілярного витоку, гіпертензія, гіпотензія
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Часто Біль у ротоглотці, носова кровотеча Невідомо Гіпоксія, кашель	Невідомо Гіпоксія
Порушення з боку травного тракту	Дуже часто Стоматит/мукозит, діарея, нудота, блювання, болі в животі	Дуже часто Стоматит/мукозит Часто Дисфагія, діарея, нудота,

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА
БАКУНА О.М. НАДЖЕ
З РЕЄСТРАЦІЇ

	<p>Часто Дисфагія, запалення прямої кишки, біль у ротовій порожнині</p> <p>Невідомо Нейтропенічний коліт, диспепсія, проктит, білю у яснах, закреп</p>	<p>блювання</p> <p>Невідомо Нейтропенічний коліт, біль у животі, біль у стравоході</p>
<p>Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів</p>	<p>Дуже часто Гепатотоксичність</p> <p>Невідомо Вено-оклюзійна хвороба печінки, гепатомегалія</p>	
<p>Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин</p>	<p>Дуже часто Свербіж, алопеція</p> <p>Часто Ексфолювативний дерматит, макулопапульозний висип, висип, еритема, кропив'янка, біль у шкірі, гіперпігментація шкіри^b</p> <p>Невідомо Шкірна виразка, мультиформна еритема, бульозний дерматит, акнеформний дерматит, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, пелюшковий дерматит^a</p>	<p>Часто Ексфолювативний дерматит, макулопапульозний висип,</p> <p>Невідомо Еритема</p>
<p>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини</p>	<p>Невідомо Біль у кінцівці</p>	
<p>Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів</p>	<p>Невідомо Гостре ураження нирок, ниркова недостатність, неінфекційний цистит, гематурія</p>	<p>Невідомо Гостре ураження нирок, ниркова недостатність, неінфекційний цистит</p>
<p>Порушення з боку статевих органів та молочних залоз</p>	<p>Невідомо Скротальна еритема, біль у статевому члені</p>	
<p>Загальні розлади і порушення в місці введення</p>	<p>Дуже часто Пірексія^c</p> <p>Часто Озноб</p> <p>Невідомо Набряк лица, стомливість, біль</p>	

ТОВ "МЕДАН УКРАЇНА"
 БАКУНА О. О. МЕНЕДЖЕР
 З РЕЄСТРАЦІЇ



Лабораторні та інструментальні дані	<p>Дуже часто Підвищений рівень АЛТ</p> <p>Часто Підвищений рівень АСТ, підвищений рівень білірубіну крові, підвищений С-реактивний білок</p> <p>Невідомо Підвищений рівень ГГТ</p>	<p>Часто Підвищений АЛТ, підвищений рівень білірубіну крові</p> <p>Невідомо Підвищений АСТ, підвищений рівень ГГТ, підвищений С-реактивний білок</p>
-------------------------------------	--	--

* Дивіться детальні розділи нижче

- a Повідомлення про клінічні випадки (> 1) після кондиціонування на основі треосульфану, одержані з інших джерел
- b Бронзова пігментація
- c Лихоманка за відсутності нейтропенії, коли нейтропенія визначається як АКН < 1,0 x 10⁹/л

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Загальна захворюваність на інфекції у 121 педіатричних пацієнтів становила 11,6 % (14/121) та таким чином є подібною до тієї, що спостерігалась у дорослих. Частота проявів була вищою у педіатричній віковій групі 12–17 років (6/39 [15,4 %]) у порівнянні з меншими дітьми (7/59 [11, %]).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)

Повідомлялося про один випадок повторного злоякісного новоутворення (мієлодиспластичний синдром) у дитини приблизно через 12 місяців після лікування серповидно-клітинної анемії на основі треосульфану.

Інші дослідники повідомляли про шість випадків повторного злоякісного захворювання після кондиціонування на основі треосульфану. Усім п'ятьом педіатричним пацієнтам було проведено алло-ТГСК через первинні імунodefіцити, т.б. захворювань із підвищеним ризиком розвитку новоутворень як таких. У них розвинувся мієлодиспластичний синдром, гострий лімфобластний лейкоз і саркома Юінга. У одного пацієнта з гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом розвинувся вторинний ювенільний хронічний мієлоїдний лейкоз.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Середня (у процентильному еквіваленті 25 %/75 %) тривалість нейтропенії становила 22 (17, 26) день у педіатричних пацієнтів зі злоякісними захворюваннями та 20 (15, 25) дні у пацієнтів із незлоякісними порушеннями.

Порушення з боку нервової системи

Пароксизм в контексті захворювання на енцефаліт був зафіксований в одного з 121 педіатричних пацієнтів. У звіті ініціативного дослідження, проведеного у дітей з первинними імунodefіцитами, наведено п'ять випадків виникнення судом після інших режимів кондиціонування на основі треосульфану.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про підозру на побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції.

Термін придатності.


Нерозкритий флакон

5 років

Відновлений розчин для інфузій

Після відновлення розчином хлориду натрію 4,5 мг/мл (0,45 %) хімічна та фізична стабільність була підтверджена протягом 3 днів при температурі 25 °С.

ТОВ "МЕДІК УКРАЇНА"
БАКУНА О. МЕНЕДЖЕР
3 РЕЄСТРАЦІЇ



З мікробіологічної точки зору, якщо метод відновлення не виключає ризику мікробної контамінації, то препарат повинен застосовуватися відразу. Якщо він не використовується відразу, то за час та умови зберігання препарату відповідальність несе сам користувач. Не зберігати у холодильнику (2 °С - 8 °С), оскільки це може спричинити випадіння осаду.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Щодо умов зберігання даного лікарського засобу після відновлення, див. розділ «*Термін придатності*».

Несумісність.

Оскільки дослідження щодо сумісності відсутні, цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 або 5 флаконів з безбарвного скла типу I, з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.

Дата останнього перегляду.

Актуалізовано 6 червня 2023 року

ТОВ "МЕДАК УКРАЇНА"
БАКУНА О. МЕНЕДЖЕР
З РЕЄСТРАЦІЇ

