

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ТРЕОСУЛЬФАН МЕДАК**  
**(TREOSULFAN MEDAC)**

**Склад:**

діюча речовина: treosulfan;  
1 флакон містить треосульфану 1 г або 5 г.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Код АТХ L01A B02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими протипухлинними засобами для лікування епітеліального раку яєчника II-IV стадії за FIGO (як паліативна терапія).

Монотерапія треосульфаном показана лише у випадку, коли цисплатин протипоказаний.

В інших випадках треосульфан слід застосовувати разом із цисплатином.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до треосульфану. Наявне тяжке пригнічення діяльності кісткового мозку. Вагітність або період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Застосування треосульфану проводить тільки лікар, який має достатній досвід проведення протипухлинної терапії.

Препарат можна вводити лише шляхом короткочасної внутрішньовенної інфузії (протягом 15-30 хв). Якщо не призначено іншого, при монотерапії доза для пацієнтів, яким попередньо не проводили хіміотерапію, становить 8 г треосульфану на 1 м<sup>2</sup> площі тіла 1 раз на 3-4 тижні.

Пацієнтам, які раніше проходили курс лікування мієлосупресивними препаратами, отримували променеву терапію, у яких відзначено пригнічення функції кісткового мозку різного походження, ослаблену імунну систему, слід призначати треосульфан у початковій дозі не вище 6 г на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

При комбінованій терапії разом з цисплатином доза треосульфану становить 5 г на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, яка застосовується як внутрішньовенна короткочасна інфузія 1 раз на 3-4 тижні.

**Модифікація дози.**

Якщо рівень лейкоцитів зменшився до 1 x 10<sup>9</sup>/л і рівень тромбоцитів зменшився до 25 x 10<sup>9</sup>/л після введення треосульфану, наступну дозу препарату зменшити на 1 г на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

У випадку, якщо через 3 тижні після чергового введення треосульфану рівень лейкоцитів у периферичній крові не перевищує 3,5 x 10<sup>9</sup>/л, а тромбоцитів – 100 x 10<sup>9</sup>/л, початок наступного курсу необхідно відкласти на 1 тиждень. Якщо після закінчення цього терміну показники периферичної крові не перевищили вказаних вище величин, при монотерапії дозу треосульфану слід зменшити до 6 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла пацієнта, а при комбінації з цисплатином – до 3 г/м<sup>2</sup>.

Якщо рівень лейкоцитів не нижче 3,5 x 10<sup>9</sup>/л, а тромбоцитів – не нижче 100 x 10<sup>9</sup>/л після застосування треосульфану, дозу треосульфану можна збільшити на 1 г/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

### *Шлях введення.*

Треосульфан 1000 мг (5000 мг) застосовувати для внутрішньовенного інфузійного введення після розчинення у 20 (100) мл води для ін'єкцій.

Треосульфан 1000 мг (5000 мг) сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду і 5 % розчином глюкози. При введенні треосульфану слід бути обережним, як і при застосуванні інших цитотоксичних засобів.

При застосуванні препарату слід бути уважними для запобігання трансудації у місці введення, оскільки може виникнути біль і некроз тканини.

У разі трансудації слід негайно припинити введення і ввести препарат в іншу вену.

### *Тривалість застосування.*

Якщо лікування ефективно і не спричиняє побічних реакцій, терапію проводити за 6 курсів. У разі відсутності ефективності, прогресування захворювання та/або виникнення побічних реакцій, що більше не можуть бути прийнятними (див. розділ «Побічні реакції») лікування слід припинити.

### *Примітка.*

Після проведеної інфузії пацієнтам рекомендується вживати велику кількість рідини протягом 24 годин.

### *Особливості зберігання.*

#### Відновлений розчин в оригінальному флаконі.

Після відновлення водою для ін'єкцій розчин залишається фізично і хімічно стабільним протягом чотирьох днів при кімнатній температурі. Мікробіологічний чинник має бути прийнятий до уваги.

#### Розчин для інфузій після розведення.

Розбавлений розчин відновленого розчину в 0,9% сольовому розчині або в 5% розчині глюкози залишатиметься фізично і хімічно стабільним у склі, мішку ПВХ та поліетиленовому мішку протягом 4 днів при кімнатній температурі. Мікробіологічний чинник необхідно приймати до уваги.

Залишки невикористаного розчину мають бути знищені.

### ***Побічні реакції.***

Оборотна мієлосупресія є дозообмежувальним фактором токсичності.

Побічні реакції за частотою були розподілені на такі категорії:

Дуже поширені ( $\geq 1/10$ );

Поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

Рідко поширені ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );

Поодинокі ( $< 1/10000$ ), невідомі (не можна оцінити на основі наявних даних).

Новоутворення доброякісні, злякакісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)	<u>Непоширені:</u> гострий нелімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, мієлома, мієлопроліферативні розлади, мієлодисплатичний синдром
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Поширені:</u> мієлосупресія (нейтропенія, тромбопенія, анемія). <u>Дуже рідко:</u> панцитопенія
З боку ендокринної системи	<u>Дуже рідко:</u> хвороба Аддісона
З боку метаболізму та харчування	<u>Дуже рідко:</u> гіпоглікемія
З боку нервової системи	<u>Дуже рідко:</u> парестезія
З боку серцевої системи	<u>Дуже рідко:</u> кардіоміопатія
З боку системи дихання, грудної клітини та середостіння	<u>Дуже рідко:</u> алергічна альвеолярна пневмонія, легеневий фіброз
З боку шлунково-кишкового	<u>Дуже поширені:</u>

тракту	блювання, нудота. <u>Непоширені:</u> стоматит
З боку шкіри і підшкірних тканин	<u>Дуже поширені</u> алопеція, пігментні плями бронзового кольору <u>Дуже рідко:</u> еритема, кропив'янка, склеродермія, псоріаз
З боку нирок і сечовивідної системи	<u>Дуже рідко:</u> геморагічний цистит
Загальні порушення та порушення у місці введення	<u>Дуже рідко:</u> грипоподібні симптоми, болючі запальні реакції тканин (у разі екстравазації)
З боку імунної системи	<u>Рідко поширені:</u> алергічні реакції
Інфекції та інвазії	<u>Поширені:</u> інфекція (вірусна, бактеріальна, грибова)
З боку гепатобіліарної системи	<u>Дуже рідко:</u> жовтяниця, підвищення показників функції печінки

### Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)

Під час довготривалої терапії тресульфаном, що приймали орально, спостерігалися гострий нелімфоцитарний лейкоз у 8 випадках (1,4 % з 553 пацієнтів) та гострий мієлоїдний лейкоз у 5 випадках.

### З боку крові та лімфатичної системи.

Оборотна мієлосупресія є дозообмежувальним фактором токсичності, що проявляється у вигляді зниження рівня лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну.

Зазвичай рівень тромбоцитів та лейкоцитів повертається до попереднього рівня після 28 днів.

У разі наявності пригнічення кісткового мозку слід контролювати кров з коротшими інтервалами, починаючи з III курсу лікування. Це важливо, якщо паралельно застосовувати іншу терапію, що впливає на кістковий мозок, наприклад променева терапія.

### З боку ендокринної системи.

Хвороба Аддісона спостерігалася в одному випадку.

### З боку метаболізму та харчування.

Гіпоглікемія спостерігалася в одному випадку.

### З боку нервової системи.

Парестезія спостерігалася в окремих випадках.

### З боку серцевої системи.

В одному випадку кардіоміопатії, взаємозв'язок із тресульфаном не може бути повністю виключений.

### З боку системи дихання, грудної клітки та середостіння.

В окремих випадках розвивались алергічна альвеолярна пневмонія, легеневий фіброз.

### З боку шлунково-кишкової системи.

Нудота з або без блювання спостерігалася у приблизно 50 відсотків пацієнтів.

### З боку шкіри і підшкірних тканин.

Помірна алопеція спостерігалась у 16 % пацієнтів, на шкірі з'явилися пігментні плями бронзового кольору у 30 % пацієнтів.

### З боку нирок і сечовивідної системи.

У зв'язку з потенційним ризиком розвитку геморагічного циститу пацієнтам рекомендується вживати велику кількість рідини протягом 24 годин після інфузії.

### Загальні порушення та порушення у місці введення.

У поодиноких випадках виникають грипоподібні симптоми, болючі запальні реакції тканин (у разі екстравазації).

### ***Передозування.***

Хоча немає досвіду гострого передозування треосульфаном, нудота, блювання і гастрит може спостерігатися. Триваліше введення або надмірне терапевтичне дозування може призвести до мієлосупресії, яка іноді може бути незворотною. У цьому випадку лікування слід припинити, при необхідності зробити переливання крові. Терапія симптоматична.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Досвід застосування препарату у період вагітності відсутній, а тератогенність препарату не виключена, його не слід призначати вагітним жінкам. Оскільки проникнення треосульфану у грудне молоко не виключено, застосування препарату у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Чоловікам і жінкам репродуктивного віку, які застосовують треосульфан, слід користуватися контрацептивними засобами для запобігання заплідненню під час і щонайменше протягом 3 місяців після лікування препаратом.

Якщо вагітність настає під час або після лікування, пацієнти повинні отримати консультацію, щодо можливих наслідків.

Якщо після завершення терапії пацієнт бажає мати дітей, йому слід попередньо проконсультуватися у фахівця-генетика.

Ґрунтуючись на дослідженнях із застосуванням цитостатиків протягом 3 трьох місяців вагітності, можна очікувати виникнення вад розвитку приблизно у 10-15 % новонароджених, що значно вище, ніж спонтанне виникнення 2-4 %. Передбачається підвищення вірогідності викиднів.

### ***Діти.***

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям відсутні, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Приготування розчинів проводить кваліфікований персонал у спеціально призначених для цього приміщеннях!

При роботі з препаратом обов'язково слід користуватися рукавичками, масками та захисним одягом. Слід уникати потрапляння препарату в очі.

Вагітним не можна займатися приготуванням розчину треосульфану.

Слід дотримуватися особливої обережності при знищенні матеріалів які застосовували для приготування розчину.

### ***Особливості застосування.***

До початку і під час лікування необхідно визначати рівні гемоглобіну, кількість лейкоцитів, тромбоцитів, активності АЛТ, лужної фосфатази, рівня білірубину, концентрації сечової кислоти, потрібний постійний контроль функції нирок і легень. Необхідний регулярний огляд місць введення препарату (шкіри) для виявлення ознак кровотечі.

У разі контакту препарату зі шкірою або слизовими оболонками необхідне ретельне промивання водою або водою з милом.

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

Під час лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і роботі з іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації, уваги і швидкості психомоторних реакцій.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування треосульфану з ібупрофеном/хлорохіном знижує ефект останнього.

### ***Фармакологічні властивості.***

**Фармакодинаміка.** Треосульфан – проліки і належить до біфункціональних алкілюючих цитотоксичних препаратів. Препарат має широку антинеопластичну та антилейкемічну активність.

У дослідженнях *in vitro* була продемонстрована ефективність треосульфану при різних видах лейкемій, а також при раку яєчників та інших солідних пухлинах. За результатами досліджень на тваринах було показано, що лейкемічні клітини більш чутливі до треосульфану, ніж клітини людської солідної карциноми.

Після застосування треосульфан швидко і повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність –  $0,97 \pm 0,18$ .

При фізіологічних умовах (рН = 7,4; температура тіла 37 °С) фармакологічно неактивний треосульфан з періодом напіврозпаду 2,2 години перетворюється (неферментативним шляхом) в активний проміжний продукт – моноепоксид, а далі у діепоксид (діепоксибутан), котрі мають здатність алкілувати нуклеофільні центри ДНК. Активні метаболіти треосульфану специфічно чинять пригнічувальну дію на гемопоетичні стовбурові клітини, Т- і В-лімфоцити, а також чинить цитотоксичну дію на ряд солідних і гемопоетичних пухлин.

**Фармакокінетика.** Після внутрішньовенного введення для треосульфану характерний швидкий розподіл з наступною елімінацією відповідно до кінетики першого порядку і періодом напіввиведення 88 хв. Приблизно 22 % введеної дози виділяється у незміненому вигляді з сечею протягом 24 годин, приблизно 90 % від цієї кількості – протягом перших 6 годин після введення.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок.

### **Несумісність.**

Треосульфан медак не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, або розчинниками, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози.

**Термін придатності.** 5 років.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 1 або 5 флаконів безбарвного скла в картонній коробці з картону пакувального.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпецільпрепарате мбХ/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

### **Місцезнаходження.**

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

**Дата останнього перегляду.**