

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 1 g treosulfaania.

Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 5 g treosulfaania.

1 ml kohdan 6.6 mukaisesti käyttökuntoon saatettua infuusioliuosta sisältää 50 mg treosulfaania.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Treosulfaani on tarkoitettu esihoidoksi yhdessä fludarabiinin kanssa ennen allogeenista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen tai hyvänlaatuinen sairaus, ja yli yhden kuukauden ikäisille pediatriasilta potilaille, joilla on pahanlaatuinen sairaus.

4.2 Annostus ja antotapa

Treosulfaania saa antaa vain allogeeniseen hematopoeettisten kantasolujen siirtoon ja sitä edeltävään esihoittoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset, joilla on pahanlaatuinen sairaus

Treosulfaania annetaan yhdessä fludarabiinin kanssa.

Suosittelut annos ja annosaikataulu:

- Treosulfaani: 10 g kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kolmena peräkkäisenä päivänä (päivät -4, -3, -2) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Treosulfaanin kokonaisannos on 30 g/m².
- Fludarabiini: 30 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 0,5 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (päivät -6, -5, -4, -3, -2) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Fludarabiinin kokonaisannos on 150 mg/m².
- Treosulfaani tulee antaa ennen fludarabiinia päivinä -4, -3, -2 (FT₁₀-hoito-ohjelma).

Aikuiset, joilla on hyvänlaatuinen sairaus

Treosulfaania annetaan yhdessä fludarabiinin kanssa joko tiotepan kanssa tai ilman tiotepaa.

Suosittelut annos ja annosaikataulu:

- Treosulfaani: 14 g kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kolmena peräkkäisenä päivänä (päivät -6, -5, -4) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Treosulfaanin kokonaisannos on 42 g/m².
- Fludarabiini: 30 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 0,5 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (päivät -7, -6, -5, -4, -3) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Fludarabiinin kokonaisannos on 150 mg/m².
- Treosulfaani tulee antaa ennen fludarabiinia päivinä -6, -5, -4 (FT₁₄-hoito-ohjelma).
- Tiotepa: 5 mg painokiloa kohden kaksi kertaa vuorokaudessa, kahtena 2–4 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon päivänä -2 ennen kantasolujen infusointia (päivä 0).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse säätää millekään iäkkäiden potilaiden alaryhmälle.

Munuaisten ja maksan ja vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää lievän tai keskivaikean vajaatoiminnan vuoksi, mutta treosulfaani on vasta-aiheinen vaikeaa vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Treosulfaania annetaan yhdessä fludarabiinin kanssa, joko tiotepan kanssa (tehostettu hoito-ohjelma; FT₁₀₋₁₄TT-hoito-ohjelma) tai ilman tiotepaa (FT₁₀₋₁₄-hoito-ohjelma).

Suosittelut annos ja annosaikataulu:

- Treosulfaani: 10–14 g kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kolmena peräkkäisenä päivänä (päivät -6, -5, -4) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Treosulfaanin kokonaisannos on 30–42 g/m².
Treosulfaaniannos tulee mukauttaa potilaan kehon pinta-alaan seuraavasti (ks. kohta 5.2):

Kehon pinta-ala (m²)	Treosulfaaniannos (g/m²)
≤0,5	10,0
>0,5–1,0	12,0
>1,0	14,0

- Fludarabiini: 30 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa 0,5 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (päivät -7, -6, -5, -4, -3) ennen kantasolujen infusointia (päivä 0). Fludarabiinin kokonaisannos on 150 mg/m².
- Treosulfaani tulee antaa ennen fludarabiinia.
- Tiotepa (tehostettu hoito-ohjelma, 5 mg painokiloa kohden) kaksi kertaa vuorokaudessa, kahtena 2–4 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon päivänä -2 ennen kantasolujen infusointia (päivä 0).

Treosulfaanin turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Treosulfaani annetaan laskimoon kahden tunnin kestoisena infuusiona.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Treosulfaanin käsittelyn aikana on vältettävä sisään hengittämistä sekä iho- ja limakalvokontaktia. Raskaana olevan henkilöstön ei pidä käsitellä sytotoksisia aineita.

Laskimoon annossa on käytettävä turvallista tekniikkaa ekstravasaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle
- Aktiivinen kontrolloimaton infektioauti
- Samanaikainen vaikea sydämen, keuhkojen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Fanconin anemia tai muu DNA-katkosten korjaukseen liittyvä häiriö
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Elävän rokotteen anto

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Treosulfaania sisältävän esihoidon toivottu hoitovaikutus on perusteellinen myelosuppressio ja pansytopenia, ja nämä vaikutukset esiintyvät kaikilla potilailla. Siksi on suositeltavaa seurata verisolunmääriä tiheästi, kunnes hematopoeettinen järjestelmä on toipunut.

Vaikean neutropenian aikana infektioriski on tavallista suurempi (neutropeenisen jakson mediaanipituus on aikuisilla 14–17,5 vuorokautta ja pediatriisilla potilailla 21–24 vuorokautta). Profylaktisen tai empiirisen infektiolääkityksen (bakteeri-, virus- ja sieni-infektioihin) käyttöä on siksi harkittava. Kasvutekijöitä (G-CSF, GM-CSF), verihiutalesiirtoja ja/tai punasolusiirtoja on annettava tarpeen mukaan.

Sekundaariset maligniteetit

Sekundaariset maligniteetit ovat hyvin dokumentoituja pitkän aikavälin komplikaatioita allogeenisen hematopoeettisten kantasolujen siirron saaneilla potilailla. Treosulfaanin osuutta niiden esiintymiseen ei tunneta. Potilaalle tulee kertoa sekundaarisen maligniteetin mahdollisesta riskistä. Kansainvälinen syöpätutkimusjärjestö (IARC) on ihmisiä koskevien tietojen perusteella luokitellut treosulfaanin karsinogeeniksi ihmiselle.

Limakalvotulehdus

Suun limakalvon tulehdus (mukaan lukien vaikea tulehdus) on hyvin yleinen treosulfaania sisältävän esihoidon ja sen jälkeisen allogeenisen hematopoeettisten kantasolujen siirron haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Limakalvotulehdistusta ehkäiseviä toimenpiteitä suositellaan (esim. paikallisesti käytettävät mikrobilääkkeet, limakalvoa suojaavat valmisteet, jää ja riittävä suuhygienia).

Rokotteet

Elävien, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Hedelmällisyys

Treosulfaani voi heikentää hedelmällisyyttä. Siksi treosulfaanihoitoa saavia miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeisten 6 kuukauden aikana sekä hakeutumaan

neuvontaan koskien sperman pakastamista ennen hoitoa treosulfaanihoidon aiheuttaman pysyvän hedelmättömyyden riskin vuoksi.

Munasarjojen suppressio, kuukautisten poisjääminen ja vaihdevuosisoireet ovat yleisiä naispotilailla, jotka eivät vielä ole vaihdevuosi-ikässä (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Kouristuskohtaukset

Kouristuskohtauksia on yksittäisissä tapauksissa raportoitu (≤ 4 kuukauden ikäisillä) vauvoilla, joilla oli primaarinen immuunipuutos treosulfaanin ja fludarabiinin tai treosulfaanin ja syklofosfamidin yhdistelmällä annetun esihoidon jälkeen. Siksi ≤ 4 kuukauden ikäisiä vauvoja on seurattava neurologisten hättävien merkkien varalta. Vaikka syy-yhteydestä treosulfaaniin ei ole varmuutta, profylaktista hoitoa klonatsepaamilla voidaan harkita alle 1-vuotiaalle lapsille.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

län ja hengityselintoksisuuden välillä havaittiin merkitsevä yhteys pediatriassa potilailla, jotka saivat treosulfaania sisältävää esihoidoa.

Alle yhden vuoden ikäisillä lapsilla (joilla oli pääasiassa hyvänlaatuisia sairauksia, etenkin immuunipuutos) esiintyi muita enemmän asteen III/IV hengityselintoksisuutta, mahdollisesti jo ennen esihoidon aloittamista saatujen keuhkoinfektioiden vuoksi.

Vaippaihottuma

Treosulfaanin virtsaan erittymisen vuoksi pienillä lapsilla saattaa esiintyä vaippaihottumaa. Vaippaa tulee tämän takia vaihtaa tiheään treosulfaani-infuusion jälkeisten 6–8 tunnin aikana.

Ekstravasaatio

Treosulfaanin katsotaan olevan ärsyttävä aine. Laskimoon annossa on käytettävä turvallista tekniikkaa. Ekstravasaatiota epäiltäessä on ryhdyttävä yleisiin turvallisuustoimenpiteisiin. Mitään erityistä toimenpidettä ei voida todistettavasti suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Treosulfaanin ei havaittu aiheuttavan yhteisvaikutuksia suuriannoksissa solunsalpaajahoidossa.

Yksityiskohtaiset *in vitro* -tutkimukset eivät täysin poissulkeneet mahdollisia yhteisvaikutuksia treosulfaanin ja CYP3A4:n, CYP2C19:n tai P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraattien välillä silloin, kun pitoisuudet plasmassa ovat suuria. Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus ennusti heikon (AUC-suhde $\geq 1,25$ ja < 2) tai kohtalaisen (AUC-suhde ≥ 2 ja < 5) yhteisvaikutuksen CYP3A4:n kanssa, heikon yhteisvaikutuksen CYP2C19:n kanssa ja hyvin heikon (AUC-suhde $< 1,25$) yhteisvaikutuksen P-gp:n kanssa. Siksi terapeuttiselta indeksiltään kapeita lääkevalmisteita, jotka ovat CYP3A4:n tai CYP2C19:n substraatteja (esim. digoksiini), ei pidä antaa treosulfaanihoidon aikana.

Ottaen huomioon hoitojen yleisen ajoituksen ja samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden farmakokineettiset ominaisuudet (esim. puoliintumisaika), yhteisvaikutusten mahdollisuus voidaan pienentää tasolle ”ei yhteisvaikutuksia” (AUC-suhde $< 1,25$), jos kaikki samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet annetaan joko 2 tuntia ennen laskimoon annettavaa treosulfaani-infuusiota tai 8 tuntia tämän 2 tuntia kestävästä infuusion jälkeen.

Treosulfaanin vaikutusta fludarabiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Sekä seksuaalisesti aktiivisten miesten että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja treosulfaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Treosulfaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö treosulfaani ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava treosulfaanihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Treosulfaani saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Miesten tulee hakeutua neuvontaan koskien sperman pakastamista ennen hoitoa treosulfaanihoidon aiheuttaman pysyvän hedelmättömyyden riskin vuoksi.

Muiden esihoidon käytettävien alkyloivien lääkeaineiden tavoin treosulfaani voi aiheuttaa munasarjojen suppressiota, kuukautisten poisjäämistä ja vaihdevuosisoireita naisille, jotka eivät vielä ole vaihdevuosi-ikässä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Treosulfaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. On todennäköistä, että tietyt treosulfaanin haittavaikutukset, kuten pahoinvointi, oksentelu tai huimaus, saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Esihoidon toivottu hoitovaikutus on perusteellinen myelosuppressio ja pansytopenia, ja nämä vaikutukset esiintyvät kaikilla potilailla. Verisolumäärät palautuvat yleensä normaaleiksi hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen.

Yleisimmin todetut haittavaikutukset (aikuiset potilaat / pediatriiset potilaat) treosulfaania sisältävän esihoidon ja sen jälkeisen allogeenisen hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen ovat infektiot yleensä (10,1 % / 11,4 %), maha-suolikanavan häiriöt (pahoinvointi [38,0 % / 30,7 %], suutulehdus [36,4 % / 69,3 %], oksentelu [22,5 % / 43,2 %], ripuli [14,4 % / 33,0 %], vatsakipu [9,6 % / 17 %]), väsymys (14,4 % / 2,3 %), kuumeinen neutropenia (10,1 % / 1,1 %), ruokahalun heikentyminen (8,0 % / 0,8 %), makulopapulaarinen ihottuma (5,2 % / 7,4 %), turvotus (6,2 % / 0 %) sekä seuraavien maksa-arvojen kohoaminen: alaniiniaminotransaminaasi (ALAT [4,9 % / 9,1 %]), aspartaattiaminotransaminaasi (ASAT [4,1 % / 8,0 %]) ja bilirubiini (17,1 % / 5,7 %).

Aikuiset

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla olevassa taulukossa ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyydet perustuvat viiteen kliiniseen tutkimukseen (yhteensä 613 potilasta), joissa treosulfaanin ja fludarabiinin yhdistelmää tutkittiin esihoitona ennen aikuispotilaille tehtävää allogeenista hematopoieettisten kantasolujen siirtoa. Treosulfaania annettiin 10–14 g:n annoksena kehon pinta-alan neliometriä kohden kolmena peräkkäisenä päivänä.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja seuraavien yleisyyksien mukaan luokiteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien haittavaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 haittavaikutusten yleisyydet
Infektiot*	Yleinen Infektiot (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot), sepsis ^a Tuntematon Septinen sokki ^c	Yleinen Infektiot (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot), sepsis ^a Tuntematon Septinen sokki ^c
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Tuntematon Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti	Tuntematon Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti
Veri ja imukudos*	Hyvin yleinen Myelosuppressio, pansytopenia, kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Myelosuppressio, pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä*	Yleinen Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen Ruokahalun heikentyminen Melko harvinainen Glukoosinsiedon heikentyminen, mukaan lukien hyperglykemia ja hypoglykemia Tuntematon Asidoosi ^b	Yleinen Ruokahalun heikentyminen Melko harvinainen Glukoosinsiedon heikentyminen, mukaan lukien hyperglykemia ja hypoglykemia Tuntematon Asidoosi ^b
Psyykkiset häiriöt	Yleinen Unettomuus Melko harvinainen Sekavuus	Tuntematon Sekavuus

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien häiritsevien vaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 häiritsevien vaikutusten yleisyydet
Hermosto	<p>Yleinen Päänsärky, huimaus</p> <p>Melko harvinainen Kallonsisäinen verenvuoto, perifeerinen sensorinen neuropatia</p> <p>Tuntematon Enkefalopatia, ekstrapyramidaaliharjoitus, pyörtäminen, parestesia</p>	<p>Melko harvinainen Päänsärky</p> <p>Tuntematon Enkefalopatia, kallonsisäinen verenvuoto, pyörtäminen, perifeerinen sensorinen neuropatia</p>
Silmät	<p>Tuntematon Kuivasilmäisyys</p>	
Kuulo ja tasapainoelin	<p>Melko harvinainen Kiertohuimaus</p>	
Sydän*	<p>Yleinen Sydämen rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä, sinusarytmia)</p> <p>Tuntematon Sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, sydänpuussin nestekertymä</p>	<p>Melko harvinainen Sydämen rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä, sinusarytmia)</p> <p>Tuntematon Sydämenpysähdys, sydäninfarkti</p>
Verisuonisto	<p>Yleinen Hypertensio, hypotensio, kasvojen punoitus</p> <p>Melko harvinainen Verenpurkauma</p> <p>Tuntematon Embolismi</p>	<p>Melko harvinainen Hypertensio</p> <p>Tuntematon Embolismi</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Yleinen Hengenahdistus, nenäverenvuoto</p> <p>Melko harvinainen Keuhkotulehdus, keuhkopussin nestekertymä, nielun tai kurkunpään tulehdus, suunielun kipu, hikka</p> <p>Tuntematon Kurkunpään kipu, yskä, dysfonia</p>	<p>Melko harvinainen Hengenahdistus</p> <p>Tuntematon Keuhkotulehdus, keuhkopussin nestekertymä, nielun tulehdus, nenäverenvuoto</p>

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien häiritsevien vaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 häiritsevien vaikutusten yleisyydet
Ruoansulatuselimistö *	<p>Hyvin yleinen Suutulehdus/limakalvotulehdus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu</p> <p>Yleinen Suukipu, mahatulehdus, ruoansulatushäiriö, ummetus, nielemishäiriö, vatsakipu, ruokatorven tai maha-suolikanavan kipu</p> <p>Melko harvinainen Suun verenvuoto, vatsan turvotus, suun kuivuminen</p> <p>Tuntematon Mahan verenvuoto, neutropeeninen koliitti, ruokatorvitulehdus, peräaukon tulehdus</p>	<p>Yleinen Suutulehdus/limakalvotulehdus, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu</p> <p>Melko harvinainen Oksentelu, suukipu, nielemishäiriö, ruokatorven tai maha-suolikanavan kipu</p> <p>Tuntematon Mahan tai suun verenvuoto, neutropeeninen koliitti</p>
Maksa ja sappi*	<p>Melko harvinainen Maksan veno-okklusiivinen tauti</p> <p>Tuntematon Maksatoksisuus, maksan suurentuma</p>	<p>Tuntematon Maksan veno-okklusiivinen tauti, maksatoksisuus</p>
Iho ja ihonalainen kudokset	<p>Yleinen Makulopapulaarinen ihottuma, purppura, punoitus, käsi-jalkaoireyhtymä, kutina, hiustenlähtö</p> <p>Melko harvinainen Monimuotoinen punavihoittuma, aknetyyppinen ihottuma, ihottuma, kuiva iho</p> <p>Tuntematon Ihonekroosi tai -haavauma, ihotulehdus, ihon hyperpigmentaatio^d</p>	<p>Melko harvinainen Makulopapulaarinen ihottuma</p> <p>Tuntematon Ihonekroosi, purppura, punoitus</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p>Yleinen Raajakipu, selkäkipu, luukipu, nivelkipu</p> <p>Melko harvinainen Lihaskipu</p>	<p>Tuntematon Raajakipu, luukipu</p>

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien hättävähäikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 hättävähäikutusten yleisyydet
Munuaiset ja virtsatiet	<p>Yleinen Akuutti munuaisvaurio, verivirtsaisuus</p> <p>Melko harvinainen Virtsateiden kipu</p> <p>Tuntematon Munuaisten vajaatoiminta, hemorraginen virtsarakkotulehdus^c, dysuria</p>	<p>Melko harvinainen Akuutti munuaisvaurio</p> <p>Tuntematon Verivirtsaisuus</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitat	<p>Hyvin yleinen Asteeniset tilat (väsymys, voimattomuus, letargia)</p> <p>Yleinen Turvotus, kuume^e, vilunväristykset</p> <p>Melko harvinainen Ei-sydänperäinen rintakipu, kipu</p>	<p>Yleinen Väsymys</p> <p>Tuntematon Ei-sydänperäinen rintakipu, kuume^e</p>
Tutkimukset	<p>Hyvin yleinen Veren bilirubiinin kohoaminen</p> <p>Yleinen Transaminaasien (ALAT/ASAT) kohoaminen, GGT:n kohoaminen, C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen, painon lasku, painon nousu</p> <p>Melko harvinainen Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen</p> <p>Tuntematon Veren laktaattidehydrogenaasin kohoaminen</p>	<p>Yleinen Veren bilirubiinin kohoaminen, transaminaasien (ALAT/ASAT) kohoaminen, GGT:n kohoaminen</p> <p>Melko harvinainen C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen</p> <p>Tuntematon Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen</p>

* Ks. tarkemmat kuvaukset alla

^a Kliinisesti tai mikrobiologisesti vahvistettu infektiio, johon liittyy asteen 3 tai 4 neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä <1,0 x 10⁹/l) ja sepsis

^b Asidoosi saattaa olla seuraus metaanisulfonihapon vapautumisesta treosulfaanin aktivoituessa/pilkkoutuessa plasmassa

^c Raportit treosulfaania sisältävän esihoidon jälkeisistä tapauksista (>2) saatu muista lähteistä

^d Pronssinsävyinen pigmentaatio

^e Kuume ilman neutropeniaa, kun neutropenian määritelmä on absoluuttinen neutrofiilimäärä <1,0 x 10⁹/l

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot yleensä

Infektioita esiintyi 10,1 %:lla potilaista (62/613). Tähän sisältyvät bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden ilmaantuvuus (50/613; 8,1 %) ja sepsiksen ilmaantuvuus yleensä (12/613; 2 %). Yleisin infektiotyyppi oli keuhkoinfektio (10/62 [16,1 %]). Infektioiden aiheuttajia olivat bakteerit (esim. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virukset (esim. sytomegalovirus [CMV], Epstein-Barrin virus [EBV]) ja sienet (esim. candida). Sepsikseen yleensä sisältyvät sepsis (9/613; 1,5 %), stafylokokin aiheuttama sepsis (2/613; 0,3 %) ja enterokokin aiheuttama sepsis (1/613; 0,2 %). Infektioita esiintyi vähiten potilailla, jotka saivat treosulfaania 10 g/m² vuorokaudessa päivästä -4 päivään -2 (8,1 %).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Yhdelle 613:sta aikuispotilaasta (0,2 %) kehittyi sekundaarinen maligniteetti (rintasyöpä). Lisäksi muut tutkijat ovat raportoineet muutamia sekundaarisen maligniteetin tapauksia treosulfaania sisältävän esihoidon jälkeen. Pitkäaikaisen hoidon jälkeen, jossa potilaille, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin tavanomaisia suun kautta annettavia treosulfaaniannoksia, 1,4 %:lla 553:sta potilaasta todettiin akuutti myelooinen leukemia.

Veri ja imukudos

Hematologisia haittavaikutuksia todettiin 62:lla 613:sta aikuispotilaasta (10,1 %). Yleisin niistä oli kuumeinen neutropenia (10,1 %). Hematologisia haittavaikutuksia esiintyi vähiten potilailla, jotka saivat treosulfaania 10 g/m² vuorokaudessa päivästä -4 päivään -2 (4,4 %).

Neutropenian mediaanikesto (25. ja 75. persentiili) oli 14 (12, 20) vuorokautta 10 g/m²:n treosulfaaniannoksella ja 17,5 (14, 21) vuorokautta 14 g/m²:n treosulfaaniannoksella.

Sydän

Sydämeen liittyviä haittavaikutuksia todettiin 21:llä potilaalla (3,4 %). Yleisimpiä niistä olivat sydämen rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä (1,0 %), sinustakykardia (0,8 %), supraventrikulaarinen takykardia (0,3 %) ja kammioolisällyönti (0,3 %). Sydämenpysähdyksiä, sydämen vajaatoimintaa ja sydäninfarkteja esiintyi yksittäisinä tapauksina. Sydämeen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi vähiten potilailla, jotka saivat treosulfaania 10 g/m² vuorokaudessa päivästä -4 päivään -2 (2,6 %).

Ruoansulatuselimistö

Ruoansulatuselimistöön liittyviä haittavaikutuksia todettiin 379:llä potilaalla (61,8 %). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (38,0 %), suutulehdus (36,4 %), oksentelu (22,5 %), ripuli (14,4 %) ja vatsakipu (9,6 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyi vähiten potilailla, jotka saivat treosulfaania 10 g/m² vuorokaudessa päivästä -4 päivään -2 (pahoinvointi 21,5 %, suutulehdus 32,2 %, oksentelu 14,8 %, ripuli 5,9 % ja vatsakipu 6,7 %).

Maksa ja sappi

Maksan veno-okklusiivista tautia esiintyi 0,8 %:lla potilaista (5/613). Tautia esiintyi ainoastaan potilailla, jotka saivat treosulfaania 14 g/m² vuorokaudessa. Mikään tapauksista ei johtanut kuolemaan tai ollut henkeä uhkaava.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla olevassa taulukossa ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen (yhteensä 88 potilasta; mediaani-ikä 8 vuotta [vaihteluväli 0–17 vuotta]), joissa treosulfaanin ja fludarabiinin yhdistelmää (ja useimmiten myös tiotepaa) annettiin esihoidona ennen allogeenista hematopoieettisten kantasolujen siirtoa pediatrisille potilaille, joilla oli pahanlaatuinen tai hyvänlaatuinen sairaus. Treosulfaania annettiin 10–14 g:n annoksena kehon pinta-alan neliometriä kohden kolmena peräkkäisenä päivänä.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja seuraavien yleisyyksien mukaan luokiteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien haittavaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 haittavaikutusten yleisyydet
Infektiot*	Hyvin yleinen Infektiot (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot)	Yleinen Infektiot (bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)*	Tuntematon Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti ^a	Tuntematon Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti ^a
Veri ja imukudos*	Hyvin yleinen Myelosuppressio, pansytopenia Tuntematon Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Myelosuppressio, pansytopenia Tuntematon Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon Alkaloosi, elektrolyyttien epätasapaino, hypomagnesemia	Tuntematon Alkaloosi
Hermosto*	Tuntematon Päänsärky, parestesia, kouristuskohtaus	Tuntematon Parestesia
Silmät	Tuntematon Sidekalvon verenvuoto, kuivasilmäisyys	
Verisuonisto	Tuntematon Hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypertensio, hypotensio	Tuntematon Hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Suunielun kipu, nenäverenvuoto Tuntematon Hypoksia	Tuntematon Hypoksia

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien häiritsevien vaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 häiritsevien vaikutusten yleisyydet
Ruoansulatuselimistö*	<p>Hyvin yleinen Suutulehdus/limakalvotulehdus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu</p> <p>Yleinen Nielemisvaikeudet, suukipu</p> <p>Tuntematon Neutropeeninen koliitti, peräaukon tulehdus, ruoansulatushäiriö, peräsuolitulehdus, maha-suolikanavan kipu, ummetus</p>	<p>Hyvin yleinen Suutulehdus/limakalvotulehdus, pahoinvointi</p> <p>Yleinen Nielemishäiriö, ripuli, oksentelu, vatsakipu</p> <p>Tuntematon Neutropeeninen koliitti</p>
Maksa ja sappi	<p>Tuntematon Maksan veno-okklusiivinen tauti, maksan suurentuma, maksatoksisuus</p>	<p>Tuntematon Maksan veno-okklusiivinen tauti</p>
Iho ja ihonalainen kudos	<p>Hyvin yleinen Kutina</p> <p>Yleinen Hilseilevä ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, punoitus, ihokipu, ihon hyperpigmentaatio^b, hiustenlähtö</p> <p>Tuntematon Ihohaavauma, monimuotoinen punavihoittuma, nokkosihottuma, rakkulainen ihottuma, aknetyypinen ihottuma, käsi-jalkaoireyhtymä, vaippaihottuma^a</p>	<p>Yleinen Hilseilevä ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, punoitus</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p>Tuntematon Raajakipu</p>	
Munuaiset ja virtsatiet	<p>Tuntematon Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta, ei-infektioivinen virtsarakkotulehdus</p>	<p>Tuntematon Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p>Tuntematon Kivespussin punoitus</p>	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p>Hyvin yleinen Kuume^c</p> <p>Tuntematon Vilunväristykset, väsymys, kipu</p>	

Elinjärjestelmä (SOC-termistö)	Kaikkien haittavaikutusten yleisyydet	Asteen 3–4 haittavaikutusten yleisyydet
Tutkimukset	<p>Yleinen Transaminaasien (ALAT/ASAT) kohoaminen, bilirubiinin kohoaminen</p> <p>Tuntematon GGT:n kohoaminen</p>	<p>Yleinen Bilirubiinin kohoaminen</p> <p>Melko harvinainen Transaminaasien (ALAT/ASAT) kohoaminen</p> <p>Tuntematon GGT:n kohoaminen</p>

* Ks. tarkemmat kuvaukset alla

- a Raportit treosulfaania sisältävän esihoidon jälkeisistä tapauksista (>1) saatu muista lähteistä
- b Pronssinsävyinen pigmentaatio
- c Kuume ilman neutropeniaa, kun neutropenian määritelmä on absoluuttinen neutrofiilimäärä $<1,0 \times 10^9/l$

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioita esiintyi 11,4 %:lla 88:sta pediatriisesta potilaasta (10/88), mikä vastaa ilmaantuvuutta aikuisilla. Ilmaantuvuus oli suurempi 12–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (6/35 [17,1 %]) kuin nuoremmilla lapsilla (4/53 [7,5 %]).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Muut tutkijat ovat raportoineet viisi sekundaarisen maligniteetin tapausta treosulfaania sisältävän esihoidon jälkeen (myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti lymfoblastinen leukemia, Ewingin sarkooma). Kaikki viisi potilasta saivat allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron primaarisen immuunipuutoksen vuoksi, eli sairauteen, johon itsessään liittyy suurentunut neoplasiariski.

Veri ja imukudos

Neutropenian mediaanikesto (25. ja 75. persentiili) oli 21 (16, 26) vuorokautta pahanlaatuista tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla ja 24 (17, 26) vuorokautta hyvänlaatuista tautia sairastavilla potilailla.

Hermosto

Enkefaliitin yhteydessä esiintynyt kouristuskohtaus raportoitiin yhdellä 88:sta pediatriisesta potilaasta. Tutkijalähtöisessä, primaarista immuunipuutosta sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin neljä muiden treosulfaania sisältävien esihoidojen jälkeen esiintynyttä kouristuskohtaustapausta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Treosulfaanin pääasiallinen toksinen vaikutus on perusteellinen myeloablaatio ja pansytopenia. Lisäksi saattaa esiintyä asidoosia, ihotoksisuutta, pahoinvointia, oksentelua ja mahatulehdusta. Suositeltu treosulfaaniannos ilman hematopoeettisten kantasolujen siirtoa johtaa yliannostukseen. Treosulfaanin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilaan hematologista statusta on tarkkailtava tiiviisti ja tarvittavaa elintoimintoja tukevaa hoitoa annettava ripeästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, alkyloivat lääkeaineet, ATC-koodi: L01AB02

Vaikutusmekanismi

Treosulfaani on esimuoto kaksivaikutteiselle alkyloivalle lääkeaineelle, jolla on sytotoksinen vaikutus hematopoeettisiin esistasoluihin. Treosulfaanin vaikutus perustuu spontaaniin muuntumiseen monoepoksidiväliyhdisteeksi ja L-diepoksidibutaaniksi (ks. kohta 5.2).

Muodostuneet epoksidit alkyloivat deoksiribonukleiinihapon (DNA) nukleofiilisiä keskuksia ja kykenevät aikaansaamaan DNA:han ristsidoksia, joiden katsotaan aiheuttavan kantasolujen poistumisen ja antineoplastiset vaikutukset.

Farmakodynaamiset vaikutukset

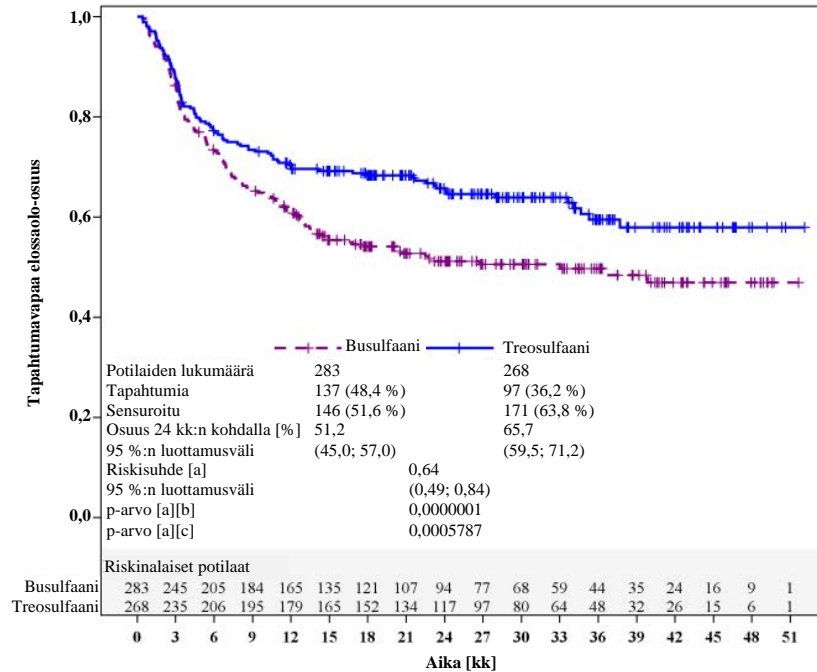
Treosulfaanilla on laaja antineoplastinen ja antileukeeminen vaikutus. Tämä osoitettiin hiiriin ja rottiin siirrettyissä lymfoomissa, leukemioissa, sarkoomissa ja hepatoomissa sekä ihmisen kasvainksenografeissa, kasvainbiopsioissa ja solulinjoissa.

Treosulfaanin immunosuppressiiviset vaikutukset perustuvat sen myrkyllisyyteen primitiivisille, erilaistumiskyvyltään rajoitetuimmille progenitorisoluille sekä T- ja NK-soluille, sen primaaristen ja sekundaaristen lymfaattisten elinten solukkuutta pienentävään vaikutukseen ja sen käänteishyljinnän (GvHD) kehittymistä edeltävää ja veno-okklusiivisen taudin patogeneesiin osallistuvaa sytokiinimyrskyä estävään vaikutukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin III pivotaalitutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli akuutti myeloinen leukemia (AML) tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja joille tavanomaiset esihoidot olivat liian riskialttiita potilaiden iän (≥ 50 vuotta) tai komorbiditeettien (hematopoeettisten kantasolujen siirron komorbiditeetti-indeksin [HCT-CI] pistemäärä >2) vuoksi, potilaat satunnaistettiin saamaan esihoidtoa joko treosulfaanin ($3 \times 10 \text{ g/m}^2$) ja fludarabiinin yhdistelmällä (FT₁₀-hoito-ohjelma; n = 268) tai laskimoon annettavan busulfaanin (kokonaisannos 6,4 mg/kg) ja fludarabiinin yhdistelmällä (FB2-hoito-ohjelma; n = 283) ennen allogeenista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa. 64 %:lla potilaista oli AML ja 36 %:lla MDS. Potilaiden mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 31–70 vuotta), ja 25 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elossaolo-osuus 2 vuoden jälkeen. Tapahtumiksi määriteltiin taudin uusiutuminen, siirteen menetys tai kuolema (näistä ensimmäisenä esiintynyt noteerattiin). FT₁₀-hoito-ohjelman vertailukelpoisuus (non-inferiority) FB2-verrokkihoito-ohjelman kanssa osoitettiin tilastollisesti. P-arvo 0,0005787 osoittaa treosulfaanin paremmuuden busulfaaniin nähden (kuva 1).

Kuva 1: Kaplan-Meier-arviot tapahtumavapaasta elossaolo-osuudesta (koko analyysijoukko)



a Korjattu luovuttajatyypin mukaan faktorina sekä riskiryhmän ja keskuksen mukaan ositteina Coxin regressiomallin avulla.

b Treosulfaanin vertailukelpoisuuden testaukselle busulfaaniin nähden.

c Treosulfaanin paremmuuden testaukselle busulfaaniin nähden.

Analysoitaessa tapahtumavapaata elossaolo-osuutta 2 vuoden kohdalla eri etukäteen määritellyille alaryhmille (luovuttajatyypin, riskiryhmän, sairaus, ikäryhmä, HCT-CI-indeksin pistemäärä, remissiostatus tutkimukseen otettaessa ja näiden muuttujien eri yhdistelmät) tulokset olivat treosulfaania sisältävän hoito-ohjelman eduksi (FT₁₀-hoito-ohjelman riskisuhde vs. FB2-hoito-ohjelma <1) yhtä poikkeusta lukuun ottamatta (sopivan sukulaisluovuttajan [MRD] saaneiden potilaiden riskiryhmä II; riskisuhde 1,18 [95 %:n luottamusväli 0,61, 2,26]).

Lisää tuloksia on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Hoitotulokset 24 kuukauden kohdalla (koko analyysijoukko)

Muuttuja	Treosulfaani	Busulfaani	Riskisuhde ^b (95 %:n luottamusväli)	P-arvo ^b
Potilaiden lukumäärä	268	283		
Kokonaiselossaolo-osuus ^a , % (95 %:n luottamusväli)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Uusiutumisen/etenemisen kumulatiivinen ilmaantuvuus, % (95 %:n luottamusväli)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Siirtoon liittyvän kuolleisuuden kumulatiivinen ilmaantuvuus, % (95 %:n luottamusväli)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Perustuu Kaplan-Meier-arvioihin; ^b Korjattu luovuttajatyypin, riskiryhmän ja keskuksen mukaan Coxin regressiomallin avulla

Käänteishyljintää koskevat tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Käänteishyljinnän kumulatiivinen ilmaantuvuus (koko analyysijoukko)

Muuttuja	Treosulfaani	Busulfaani	P-arvo
Potilaiden lukumäärä	268	283	
Akuutti käänteishyljintä, kaikki asteet, % (95 %:n luottamusväli)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akuutti käänteishyljintä, asteet III ja IV, % (95 %:n luottamusväli)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Krooninen käänteishyljintä ^a , % (95 %:n luottamusväli)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Laaja krooninen käänteishyljintä ^a , % (95 %:n luottamusväli)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

^a *Enintään 2 vuoden jälkeen allogeenisesta hematopoeettisten kantasolujen siirrosta*

Treosulfaania sisältävästä esihoidosta (FT₁₄-hoito-ohjelma ± tiotepa; ks. kohta 4.2) hyvänlaatuista tautia sairastaville aikuisille on niukasti tietoa saatavissa. Pääasialliset käyttöaiheet hyvänlaatuista tautia sairastavien aikuisten allogeeniselle hematopoeettisten kantasolujen siirrolle ja treosulfaania sisältävälle esihoidolle ovat hemoglobiнопатiat (esim. sirppisolutauti, talassemia major), primaarinen immuunipuutos, hemofagosyyttinen oireyhtymä, IPEX-oireyhtymä ja luuytimen vajaatoiminta.

Eräässä tutkimuksessa 31:lle hyvänlaatuista tautia sairastavalle potilaalle annettiin FT₁₄-hoito-ohjelman mukaista hoitoa ja antitymosyyttiglobuliinia. Potilaiden ikä vaihteli välillä 0,4–30,5 vuotta, ja 29 %:lla potilaista HCT-CI-indeksin pistemäärä oli >2. Kaikkien potilaiden solusiirto onnistui. Mediaaniaika neutrofiilien toiminnan käynnistymiseen (engraftment) oli 21 vuorokautta (vaihteluväli 12–46 vuorokautta), ja 2 vuoden ennustettu kokonaisesloaso-osuus oli 90 %. Täydellinen vaste kliinisten oireiden ja laboratorioanalyysien perusteella todettiin 28 potilaalla (90 %) (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Italialainen tutkimusryhmä antoi 60:lle talassemia major -potilaalle (ikävaihtelu 1–37 vuotta, 12 aikuispotilasta) FT₁₄-hoito-ohjelman mukaista hoitoa ja tiotepaa. Solusiirto onnistui kaikilla paitsi yhdellä potilaalla, joka kuoli päivänä +11. Mediaaniaika neutrofiilien ja verihiutaleiden toiminnan käynnistymiseen oli 20 vuorokautta. Seuranta-aikana, jonka mediaanikesto oli 36 kuukautta (vaihteluväli 4–73 kuukautta), 5 vuoden ennustettu kokonaisesloaso-osuus oli 93 % (95 %:n vaihteluväli 83–97 %). Hoitotuloksessa ei havaittu eroa lasten ja aikuisten välillä (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Aikuispotilaille annetun treosulfaania sisältävän esihoidon (n = 16) ja busulfaania sisältävän esihoidon (n = 81) retrospektiivisessä vertailussa elossaolo-osuudet olivat melko samankaltaiset (70,3 ± 15,1 % vs. 69,3 ± 5,5 %), mutta akuutin käänteishyljinnän riski oli pienempi treosulfaaniryhmässä (kerroinsuhde 0,28; 95 %:n luottamusväli 0,12–0,67; p = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatriset potilaat

Treosulfaania sisältävän esihoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 70 potilaalla, joilla oli akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL), AML, MDS tai juveniili myelomonosyyttileukemia (JMML). Potilaat saivat esihoidon treosulfaanin ja fludarabiinin yhdistelmällä joko tiotepan kanssa (n = 65) tai ilman tiotepaa (n = 5) (ks. kohta 4.2). Potilaista 37 (52,9 %) oli alle 12-vuotiaita.

Kellään potilaista ei todettu primaarista siirteen menetystä, mutta yhdellä ALL-potilaalla todettiin sekundaarinen siirteen menetys. Täydellisen luovuttajan kimerismin ilmaantuvuus oli päivän +28 käynnillä 94,2 % (90 %:n luottamusväli 87,2–98,0 %), päivän +100 käynnillä 91,3 % (90 %:n luottamusväli 83,6–96,1 %) ja 12 kuukauden käynnillä 91,2 % (90 %:n luottamusväli 82,4–96,5 %).

Kokonaiselossaolo-osuus 12 kuukauden kohdalla oli 91,4 % (90 %:n luottamusväli 83,9–95,5 %). 70 potilaasta 7 (10,0 %) kuoli; kaksi potilasta taudin uusiutumisen/etenemisen vuoksi, kolme potilasta siirteeseen liittyvistä syistä ja kaksi potilasta muista syistä. Vapaus siirtoon liittyvästä kuolleisuudesta allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeiseen päivään +100 asti (ensisijainen päätetapahtuma) oli 98,6 % (90 %:n luottamusväli 93,4–99,7 %), koska yksi potilas 70:stä kuoli siirtoon/hoitoon liittyvästä syystä päivään +100 mennessä. Siirtoon liittyvä kuolleisuus 12 kuukauden kohdalla oli 2,9 % (90 %:n luottamusväli 0,9–8,9 %). Yhdentoista potilaan tauti uusiutui tai eteni. Uusiutumisen/etenemisen kumulatiivinen ilmaantuvuus kuukauden +12 kohdalla oli 15,7 % (90 %:n luottamusväli 8,6–22,9 %).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset treosulfaania sisältävän esihoidon käytöstä pediatriisille potilaille, joilla on hyvänlaatuinen sairaus (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Treosulfaani on aihiolääke, joka fysiologisissa olosuhteissa (pH 7,4; 37 °C) muuntuu spontaanisti monoepoksidiväliyhdisteeksi ja L-diepoksibutaaniksi ja jonka puoliintumisaika on 2,2 tuntia.

Imeytyminen

Laskimoon annettaessa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan infuusion lopussa. Huippupitoisuus plasmassa (keskiarvo ± SD) aikuispotilaille annettujen 2 tunnin kestoisten infuusioiden jälkeen oli 10 g/m²:n annoksella 306 ± 94 µg/ml, 12 g/m²:n annoksella 461 ± 102 µg/ml ja 14 g/m²:n annoksella 494 ± 126 µg/ml.

Jakautuminen

Treosulfaani jakautuu elimistöön nopeasti; sen veri-aivoesteen läpäisy on kuitenkin melko vähäistä (ks. kohta 5.3). Jakaantumistilavuus aikuisilla on noin 20–30 litraa. Annoksen kumuloitumista ei havaittu suositellulla, kolmena peräkkäisenä päivänä annettavalla vuorokausiannoksella. Treosulfaani ei sitoudu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Fysiologisissa olosuhteissa (pH 7,4; 37 °C) farmakologisesti inaktiivinen treosulfaani muuntuu spontaanisti (ei-entsymaattisesti) aktiiviseksi monoepoksidiväliyhdisteeksi (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutaani-3,4-dioli-4-metaanisulfonaatti) ja lopulta L-diepoksibutaaniksi (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksibutaani).

Treosulfaani ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä, joiden substraattina on testosteroni. Jos substraattina kuitenkin oli midatsolaami, treosulfaani esti CYP2C19:n ja CYP3A4:n toimintaa palautuvasti. Treosulfaani ei estä substraattien kuljetusta eri kuljettajaproteiinien toimesta, lukuun ottamatta P-gp:tä ja MATE2:ta hyvin suurina pitoisuuksina.

Eliminaatio

Treosulfaanin pitoisuus plasmassa laskee eksponentiaalisesti, ja se on parhaiten kuvattavissa ensimmäisen asteen eliminaatioprosessina kaksitilamallilla.

Laskimoon annetun treosulfaanin (enintään 47 g/m²) terminaalinen puoliintumisaika (T_{1/2β}) on noin 2 tuntia. Noin 25–40 % treosulfaaniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa, ja lähes 90 % tästä erittymisestä tapahtuu 6 tunnin kuluessa annosta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC-arvon ($AUC_{0-\infty}$) ja treosulfaaniannoksen regressioanalyysi osoitti niiden korreloivan lineaarisesti keskenään.

Munuaisten ja maksan ja vajaatoiminta

Treosulfaanin farmakokinetiikkaa ei tutkittu vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä tällaisille potilaille ei yleensä tehdä allogeenista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa. Noin 25–40 % treosulfaaniannoksesta erittyy virtsaan, mutta munuaisten toiminnan vaikutusta treosulfaanin munuaispuhdistumaan ei havaittu.

Pediatriiset potilaat

Tavanomainen, pelkästään kehon pinta-alaan perustuva annoksen laskenta johtaa pienillä lapsilla ja vauvoilla, joiden kehon pinta-ala on pieni, huomattavasti suurempaan altistukseen (AUC) kuin nuorilla ja aikuisilla. Siksi treosulfaanin annostus pediatriisille potilaille tulee mukauttaa potilaan kehon pinta-alaan (ks. kohta 4.2).

Treosulfaanin keskimääräinen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli samankaltainen eri ikäryhmien välillä, ja se vaihteli välillä 1,3–1,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla neljä viikkoa kestänyt, laskimoon annettu subkrooninen hoito sai aikaan hematologisia muutoksia, jotka ilmenivät leukosyyttien ja neutrofiilisten granulosityyttien määrän pienenemisenä, pernan ja kateenkorvan suhteellisen painon laskuna imukudoksen atrofian yhteydessä sekä luuydinlamana. Lymfohistiosyyttistä infiltraatiota luustolihasiin ja virtsarakon histopatologisia muutoksia todettiin. Hematurian merkkejä havaittiin lähinnä uroksilla.

Alkyloivan vaikutusmekanisminsa vuoksi treosulfaania pidetään genotoksisena ja karsinogeenisena yhdisteenä. Treosulfaanilla ei tehty erityisiä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita. Kroonista toksisuutta koskevissa testeissä rotilla havaittiin kuitenkin huomattavia vaikutuksia spermatogeneesiin ja munasarjojen toimintaan. Julkaistussa kirjallisuudessa treosulfaanin on raportoitu aiheuttaneen sukupuolirauhasten toksisuutta esipubertaalisilla ja pubertaalisilla uros- ja naarashiirillä. Lisäksi julkaistuissa tuloksissa, jotka koskivat hiirien ja rottien hoitoa L-diepoksibutaanilla (treosulfaanin alkyloivalla muuntumistuotteella), raportoitiin hedelmällisyyttä heikentävistä ja kohdun, munasarjojen ja siittiöiden kehitystä haittaavista vaikutuksista.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Nuorilla rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa treosulfaani aiheutti lievää fyysisen kehityksen hidastumista sekä naarilla lievää emättimen avautumisen viivästymistä. Treosulfaanin havaittiin läpäisevän rottien veri-aivoesteen hyvin vähäisessä määrin. Treosulfaanin pitoisuus aivokudoksessa oli 95–98 % pienempi kuin plasmassa. Altistuksen nuorten rottien aivokudoksessa havaittiin kuitenkin olevan noin kolme kertaa suurempi kuin nuorilla täysikasvuisilla rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta

Käyttökuntoon saatettu infuusioliuos

0,45-prosenttisella (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuoksella käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 3 vuorokautta 25 °C:een lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamiseen käytettävä menetelmä poissulje mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Älä säilytä jääkaapissa (2–8 °C), sillä valmiste saattaa saostua.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Väritön, tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinikorkki. Injektiopullo sisältää 1 g treosulfaania.

Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Väritön, tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinikorkki. Injektiopullo sisältää 5 g treosulfaania.

Trecondi on saatavana 1 tai 5 injektiopulloa sisältävissä pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuten muiden sytotoksisten aineiden käsittelyssä, myös treosulfaanin käsittelyssä tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia.

Vain asianmukaisen koulutuksen saanut henkilöstö saa saattaa lääkevalmisteen käyttökuntoon. Treosulfaanin käsittelyn aikana on vältettävä sen hengittämistä sekä iho- ja limakalvokontaktia (riittävästi suojaavien kertakäyttökäsineiden, suojalasien, suojatakin ja hengityssuojaimen käyttö on suositeltavaa). Altistuneet ihoalueet on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla ja altistuneet silmät huuhdeltava 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella. Jos mahdollista, käyttökuntoon saattaminen on suositeltavaa tehdä turvapöydällä, joka on varustettu laminaarivirtauksella ja päällystetty nestettä läpäisemättömällä imukykyisellä kertakäyttökälvolla. Sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseen käytettyjen välineiden (kuten ruiskujen ja neulojen) hävittämisessä on noudatettava asianmukaista huolellisuutta ja asianmukaisia varotoimia. Käytä Luer-liitoksia kaikissa ruiskuissa ja

infuusiosarjoissa. Halkaisijaltaan suurien neulojen käyttö on suositeltavaa paineen ja mahdollisen aerosolimudostuksen minimoimiseksi. Jälkimmäistä voidaan vähentää myös käyttämällä sivuaukollista neulaa.

Raskaana olevan henkilöstön ei pidä käsitellä sytotoksisia aineita.

Ohjeet treosulfaanin käyttökuntoon saattamiseen:

1. Treosulfaani saatetaan käyttökuntoon alkuperäisessä lasipakkauksessaan. Käyttökuntoon saatetut treosulfaaniliuokset voidaan yhdistää suurempaan lasiseen injektiopulloon tai PVC- tai PE-pussiin.
2. Liukenemisiongelmiä välttämiseksi lämmitä liuotin eli 0,45-prosenttinen (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuos 25–30 °C:een lämpöiseksi (ei lämpimämmäksi) esimerkiksi vesihauteen avulla.
3. Irrota injektiopullon sisäpintaan tarttunut treosulfaanijauhe ravistamalla huolellisesti. Tämä toimenpide on erittäin tärkeä, sillä pintaan tarttuneen jauheen kostuminen johtaa paakkuuntumiseen. Jos näin tapahtuu, liuota paakkuuntunut jauhe uudelleen ravistamalla injektiopulloa voimakkaasti.
4. Saata kukin 1 g treosulfaania sisältävä Treondi-injektiopullo käyttökuntoon 20 ml:lla esilämmitettyä (enintään 30 °C:een lämpöistä) 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuosta. Liuota ravistamalla.
Saata kukin 5 g treosulfaania sisältävä Treondi-injektiopullo käyttökuntoon 100 ml:lla esilämmitettyä (enintään 30 °C:een lämpöistä) 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuosta. Liuota ravistamalla.

0,45-prosenttinen (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuos voidaan valmistaa sekoittamalla yhtä suuret määrät 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta ja injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 50 mg treosulfaania ml:aa kohden, ja se on kirkasta ja väritöntä. Liuosta, jossa on merkkejä saostumisesta, ei saa käyttää.

Treosulfaani on mutageeninen ja karsinogeeninen. Jäljelle jäänyt lääkevalmiste ja kaikki käyttökuntoon saattamiseen ja antoon käytetyt välineet ja materiaalit on tuhottava antineoplastisiin aineisiin sovellettavien tavanomaisten käytäntöjen sekä voimassa olevien vaarallisen jätteen hävittämistä koskevien lakien mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injektiopulloa)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injektiopulloa)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
treosulfaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 g treosulfaania.
Yksi injektiopullo sisältää 5 g treosulfaania.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg treosulfaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

1 g

5 g

1 injektiopullo

5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Antineoplastisten aineiden turvallista hävittämistä koskevia suosituksia on noudatettava.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injektiopulloa)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
treosulfaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 g treosulfaania.
Yksi injektiopullo sisältää 5 g treosulfaania.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg treosulfaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

1 g
5 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injektiopulloa)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injektiopullo)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
treosulfaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trecondi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Trecondi-valmistetta
3. Miten Trecondi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trecondi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trecondi on ja mihin sitä käytetään

Trecondin sisältämä vaikuttava aine on treosulfaani, joka kuuluu alkyloivien lääkeaineiden lääker ryhmään. Treosulfaania käytetään potilaiden valmistamiseen luuydinsiirtoa (hematopoieettisten kantasolujen siirtoa) varten. Treosulfaani tuhoaa luuytimen solut, mikä mahdollistaa uusien luuydinsolujen siirron ja sen jälkeisen terveiden verisolujen tuotannon.

Trecondia käytetään **esihoidona ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa** syöpää tai hyvänlaatuista sairautta (ei syöpää) sairastaville aikuisille sekä syöpää sairastaville nuorille ja yli yhden kuukauden ikäisille lapsille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Trecondi-valmistetta

Älä käytä Trecondi-valmistetta

- jos olet allerginen treosulfaanille
- jos sinulla on oireileva, hoitamaton infektio
- jos sinulla on vaikea sydän-, keuhko-, maksa- tai munuaissairaus
- jos sinulla on perinnöllinen häiriö, joka heikentää elimistösi kykyä korjata vaurioita DNA:ssa (joka sisältää perimäsi)
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Trecondi on soluja tappava (sytotoksinen) lääke, jota käytetään verisolujen määrän vähentämiseen. Suositellulla annostuksella tämä on toivottava vaikutus. Hoidon aikana tehdään säännöllisiä verikokeita, joilla varmistetaan, etteivät verisolujesi määrät laske liian alas.

Infektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi sinulle annetaan lääkkeitä, kuten antibiootteja, sienilääkkeitä ja viruslääkkeitä.

Trecondi saattaa lisätä toisen syövän kehittymisen riskiä tulevaisuudessa.

Koska suun limakalvojen tulehdus on yleinen tämän lääkkeen haittavaikutus, on tärkeää, että huolehdit riittävästä suuhygieniasta. Suuvesien (esim. limakalvoa suojaavia tai mikrobeja tappavia aineita sisältävien) ennaltaehkäisevä käyttö tai suuontelon jäähoito (vähentää veren virtausta suun limakalvoihin, mikä vähentää limakalvosoluihin kulkeutuvan treosulfaanin määrää) on suositeltavaa.

Sinulle ei saa antaa eläviä rokotteita treosulfaanihoidon aikana.

Trecondi saattaa aiheuttaa vaihdevuosisoireita (kuten kuukautisten poisjäämisen).

Lapset ja nuoret

Kouristuskohtauksia saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa esiintyä alle 4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Alle 1 vuoden ikäisille pikkulapsille saattaa ilmaantua vanhempia lapsia vaikeampia hengitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Lastasi seurataan hermostoon ja hengitykseen liittyvien haittavaikutusten merkkien varalta.

Vaippoja käyttävillä vauvoilla ja lapsilla saattaa esiintyä vaippaihottumaa ja peräaukkoa ympäröivän alueen haavautumista, sillä virtsan mukana poistuva treosulfaani voi vahingoittaa ihoa. Tämän vuoksi vaippoja tulee vaihtaa tiheään tämän lääkkeen jokaisen annon jälkeisten 6–8 tunnin aikana.

Treosulfaanin käytöstä alle 1 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Trecondi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös reseptittä saatuja lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Et saa tulla raskaaksi, kun saat hoitoa tällä lääkkeellä, etkä 6 kuukauteen hoidon jälkeen. Käytä tehokasta ehkäisyä, kun saat tai kumppanisi saa tätä lääkettä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on lopetettava imettäminen, ennen kuin aloitat hoidon tällä lääkkeellä.

Jos olet mies ja saat hoitoa tällä lääkkeellä, älä siitä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä, ja on mahdollista, ettet voi enää tulla raskaaksi saatuasi hoitoa lääkkeellä. Jos olet huolissasi lasten saamisesta, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen hoitoa. Miesten tulee hakeutua neuvontaan koskien sperman säilyttämistä ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja huimausta ja siten heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Jos saat näitä haittavaikutuksia, älä aja tai käytä koneita.

3. Miten Trecondi-valmistetta käytetään

Käyttö aikuisille

Tätä lääkettä käytetään yhdessä fludarabiinin kanssa.

Suosittelun annos on 10–14 g kehon pinta-alan neliometriä kohden (kehon pinta-ala lasketaan pituutesi ja painosi perusteella).

Käyttö lapsille ja nuorille

Tätä lääkettä käytetään yhdessä fludarabiinin ja useimmissa tapauksissa myös tiotepan kanssa. Suositeltu annos on 10–14 g kehon pinta-alan neliometriä kohden.

Miten Trecondia annetaan

Lääkäri antaa tämän lääkkeen sinulle. Lääke annetaan 2 tunnin kestoisena infuusiona ("tiputuksena") laskimoon 3 päivänä ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa.

Jos sinulle annetaan enemmän Trecondi-valmistetta kuin pitäisi

Koska tämän lääkkeen antaa lääkäri, sinulle annetaan oikea annos. Jos kuitenkin epäilet saaneesi tätä lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Treosulfaanihoidon tai kantasolusiirron vakavimpia haittavaikutuksia ovat:

- verisolumäärien lasku, joka on tämän lääkkeen tarkoitettu vaikutus, sillä se valmistaa sinut kantasolusiirtoa varten (kaikki potilaat: hyvin yleinen)
- bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (aikuiset: yleinen; lapset ja nuoret: hyvin yleinen)
- maksaan johtavan laskimon tukkeutuminen (aikuiset: melko harvinainen; lapset ja nuoret: tuntematon)
- keuhkotulehdus (aikuiset: melko harvinainen).

Lääkäri seuraa verisolumääriäsi ja maksaentsyymiarvojesi säännöllisesti näiden haittavaikutusten havaitsemiseksi sekä antaa niihin hoitoa tarvittaessa.

Aikuiset

Kaikki muut haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- valkosolujen määrän lasku ja kuume (kuumeinen neutropenia)
- eri puolilla kehoa olevien limakalvojen tulehdus, etenkin suussa (mikä voi johtaa haavaumiin), ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- väsymys
- veren bilirubiinin (maksan erittämän värinaineen) pitoisuuden kohoaminen (usein merkki maksaongelmista).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- verenkierron infektio (sepsis)
- allergiset reaktiot
- ruokahalun heikentyminen

- unettomuus
- päänsärky, huimaus
- sydämen rytmin muutokset ja poikkeavuudet (epäsäännöllinen tai liian nopea tai hidas syke)
- korkea tai matala verenpaine, kasvojen punoitus
- hengitysvaikeudet, nenäverenvuoto
- suukipu, mahatulehdus, ruoansulatusvaivat, vatsakipu, ummetus, nielemisvaikeudet, ruokatorvi- tai mahakipu
- ihottuma, joka ilmenee punaisina läiskinä tai kohoumina (makulopapulaarinen ihottuma), punapilkkuinen ihottuma (purppura), ihon punoitus (eryteema), kämmenten ja/tai jalkapohjien kihelmöinti, tunnottomuus, kivulias turvotus tai punoitus (käsi-jalkaoireyhtymä), kutina, hiustenlähtö
- kipu käsivarsissa tai jaloissa, selkäkipu, luukipu, nivelkipu
- äkillinen munuaisten toiminnan heikkeneminen, verivirtsaisuus
- turvotus, joka johtuu nesteen kerääntymisestä elimistöön (edeema), kuume, vilunväristykset
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen, C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden kohoaminen (merkki tulehduksesta elimistössä), painon nousu, painon lasku.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- verensokerin hallinnan häiriö, mukaan lukien verensokerin kohoaminen tai lasku
- sekavuus
- aivoverenvuoto, hermoaivot raajoissa, jotka ilmenevät esimerkiksi tunnottomuutena, tuntoherkkyyden heikentymisenä tai lisääntymisenä, kihelmöintinä tai polttavana kipuna (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- kiertohuimaus (vertigo)
- mustelmat
- nesteen kertyminen keuhkojen ympärille (keuhkopussin nestekertymä), nielutulehdus, kurkunpään tulehdus tai kipu, hikka
- suun verenvuoto, vatsan turvotus, suun kuivuminen
- punapilkkuinen ihottuma, johon liittyy joskus ihottuma-alueen keskuksen purppuranpunainen väri tai rakkulaisuus (monimuotoinen punavihoittuma), akne, ihottuma, kuiva iho
- lihaskipu
- virtsateiden kipu
- sydänongelmiin liittymätön rintakipu, kipu
- veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden kohoaminen (lääkäri tarkistaa tämän).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verenvuoto infektion jälkeinen hengenvaarallinen sokki (septinen sokki)
- solunsalpaajahoidon aiheuttama toisentyypinen syöpä (sekundaarinen maligniteetti)
- veren happamuuden lisääntyminen
- aivojen toiminnan häiriö (enkefalopatia), levottomat, toistuvat tai tahattomat liikkeet ja puheen nopeutuminen (ekstrapyramidaalihäiriö), pyörtyminen, kihelmöinnin ja pistelyn tunteet tai tunnottomuus (parestesia)
- kuivasilmäisyys
- sydämen vajaatoiminta (sydän ei pumpkaa riittävästi verta elimistön tarpeisiin), sydäninfarkti, nesteen kertyminen sydämen ympärille (sydänpussin nestekertymä)
- verisuonitukos (embolia)
- kurkkukipu, käheys, yskä
- maha-suolikanavan verenvuoto, paksusuolitulehdus, ruokatorvitulehdus, peräaukon tulehdus
- lääkkeiden aiheuttama maksavaurio, maksan suureneminen
- ihotulehdus (dermatiitti), ihokudoksen kuolio, ihon haavauma, ihon pigmentoituminen pronssinsävyiseksi

- munuaisten vajaatoiminta, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa (hemorraginen kystiitti), kipu virtsatessa
- veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden kohoaminen (merkki kudosis- tai soluvaurioista).

Lapset ja nuoret

Kaikki muut haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- eri puolilla kehoa olevien limakalvojen tulehdus, etenkin suussa (mikä voi johtaa haavaumiin), ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
- kutina
- kuume

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kurkkukipu, nenäverenvuoto
- nielemisvaikeudet, suukipu
- ihon punoitus ja hilseily lähes joka puolella kehoa (hilseilevä ihottuma), ihottuma, joka ilmenee punaisina läiskinä tai kohoumina (makulopapulaarinen ihottuma), ihottuma, ihon punoitus (eryteema), ihokipu, ihon pigmentoituminen pronssinsävyiseksi, hiustenlähtö
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen, veren bilirubiinin (maksan erittämän väriaineen) pitoisuuden kohoaminen (usein merkki maksaongelmista)

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- solunsalpaajahoidon aiheuttama toisentyypinen syöpä (sekundaarinen maligniteetti)
- valkosolujen määrän lasku ja kuume (kuumeinen neutropenia)
- veren happamuuden väheneminen (alkaloosi), veren suolojen (elektrolyyttien) epätasapaino, veren magnesiumipitoisuuden lasku
- päänsärky, kihelmöinnin ja pistelyn tunteet tai tunnottomuus (parestesia), kouristuskohtaus
- verenvuoto silmässä, kuivasilmäisyys
- nesteen vuotaminen hiussuonista (pienistä verisuonista), verenpaineen kohoaminen, verenpaineen lasku
- kudosten hapensaannin väheneminen (hypoksia)
- paksusuolitulehdus, peräaukon tulehdus, ruoansulatusvaivat, peräsuolen limakalvon tulehdus, maha-suolikanavan kipu, ummetus
- maksan suureneminen, maksavaurio
- ihon haavauma, punapilkkuinen ihottuma, johon liittyy joskus ihottuma-alueen keskuksen purppuranpunainen väri tai rakkulaisuus (monimuotoinen punavihoittuma), nokkosihottuma, vesikelloina ilmenevä ihottuma (rakkulainen ihottuma), akne, kämmenten ja/tai jalkapohjien kihelmöinti, tunnottomuus, kivulias turvotus tai punoitus (käsi-jalkaoireyhtymä), vaippaihottuma, johon liittyy peräaukon ympäröivän haavautuminen
- kipu käsivarsissa tai jaloissa
- munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaisten vajaatoiminta, virtsarakkotulehdus
- kivespussin ihon punoitus
- vilunväristykset, väsymys, kipu
- veren gammaglutamyylitransferaasin (eräs maksaentsyymi) pitoisuuden kohoaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trecondi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuuntoon saatetun lääkkeen säilytys, ks. hoitoalan ammattilaisille tarkoitettut tiedot jäljempänä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trecondi sisältää

Vaikuttava aine on treosulfaani. Tämä lääke ei sisällä muita aineita.

Trecondi 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektioampulli sisältää 1 g treosulfaania.

Trecondi 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektioampulli sisältää 5 g treosulfaania.

Käyttökuuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg treosulfaania.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoinen kiteinen jauhe lasisessa injektioampullissa, jossa on kumitulppa ja alumiinikorkki. Trecondi on saatavana 1 tai 5 injektioampullia (tyypin I lasia) sisältävissä pakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006-0

Faksi: +49 4103 8006-100

Sähköposti: contact@medac.de

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kuten muiden sytotoksisten aineiden käsittelyssä, myös treosulfaanin käsittelyssä tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia.

Vain asianmukaisen koulutuksen saanut henkilöstö saa saattaa lääkevalmisteen käyttökuntoon. Treosulfaanin käsittelyn aikana on vältettävä sen hengittämistä sekä iho- ja limakalvokontaktia (riittävästi suojaavien kertakäyttökäsineiden, suojalasien, suojatakin ja hengityssuojaimen käyttö on suositeltavaa). Altistuneet ihoalueet on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla ja altistuneet silmät huuhdeltava 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella. Jos mahdollista, käyttökuntoon saattaminen on suositeltavaa tehdä turvapöydällä, joka on varustettu laminaarivirtauksella ja päällystetty nestettä läpäisemättömällä imukykyisellä kertakäyttökälvolla. Sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseen käytettyjen välineiden (kuten ruiskujen ja neulojen) hävittämisessä on noudatettava asianmukaista huolellisuutta ja asianmukaisia varotoimia. Käytä Luer-liitoksia kaikissa ruiskuissa ja infuusiosarjoissa. Halkaisijaltaan suurien neulojen käyttö on suositeltavaa paineen ja mahdollisen aerosolimudostuksen minimoimiseksi. Jälkimmäistä voidaan vähentää myös käyttämällä sivuaukollista neulaa.

Raskaana olevan henkilöstön ei pidä käsitellä sytotoksisia aineita.

Ohjeet treosulfaanin käyttökuntoon saattamiseen:

1. Treosulfaani saatetaan käyttökuntoon alkuperäisessä lasipakkauksessaan. Käyttökuntoon saatetut treosulfaaniliuokset voidaan yhdistää suurempaan lasiseen injektiopulloon tai PVC- tai PE-pussiin.
2. Liukenemisiongelmiä välttämiseksi lämmitä liuotin eli 0,45-prosenttinen (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuos 25–30 °C:een lämpöiseksi (ei lämpimämmäksi) esimerkiksi vesihauteen avulla.
3. Irrota injektiopullon sisäpintaan tarttunut treosulfaanijauhe ravistamalla huolellisesti. Tämä toimenpide on erittäin tärkeä, sillä pintaan tarttuneen jauheen kostuminen johtaa paakkuuntumiseen. Jos näin tapahtuu, liuota paakkuuntunut jauhe uudelleen ravistamalla injektiopulloa voimakkaasti.
4. Saata kukin 1 g treosulfaania sisältävä Treondi-injektiopullo käyttökuntoon 20 ml:lla esilämmitettyä (enintään 30 °C:een lämpöistä) 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuosta. Liuota ravistamalla.
Saata kukin 5 g treosulfaania sisältävä Treondi-injektiopullo käyttökuntoon 100 ml:lla esilämmitettyä (enintään 30 °C:een lämpöistä) 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuosta. Liuota ravistamalla.

0,45-prosenttinen (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuos voidaan valmistaa sekoittamalla yhtä suuret määrät 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta ja injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Käyttökuntoon saatettu infuusioliuos

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 50 mg treosulfaania ml:aa kohden, ja se on kirkasta ja väritöntä. Liuosta, jossa on merkkejä saostumisesta, ei saa käyttää.

0,45-prosenttisella (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuoksella käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvytydeksi on osoitettu 3 vuorokautta 25 °C:een lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttökuuntoon saattamiseen käytettävä menetelmä poissulje mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Älä säilytä käyttökuuntoon saatettua liuosta jääkaapissa (2–8 °C), sillä valmiste saattaa saostua.

Treosulfaani on mutageeninen ja karsinogeeninen. Jäljelle jäänyt lääkevalmiste ja kaikki käyttökuuntoon saattamiseen ja antoon käytetyt välineet ja materiaalit on tuhottava antineoplastisiin aineisiin sovellettavien tavanomaisten käytäntöjen sekä voimassa olevien vaarallisen jätteen hävittämistä koskevien lakien mukaisesti.