

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Üks pulbrivial sisaldab 1 g treosulfaani.

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Üks pulbrivial sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist vastavalt lõigus 6.6 toodud juhiste sisaldab 1 ml infusioonilahust 50 mg treosulfaani.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kristalliline pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Treosulfaan kombinatsioonis fludarabiiniga on näidustatud osana allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelsest ettevalmistavast ravist pahaloomuliste ja mittepahaloomuliste haigustega täiskasvanud patsientidel ja üle ühe kuu vanustel lastel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Treosulfaani manustamine peab toimuma allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelses ettevalmistavas ravis kogenud arsti järelevalve all.

#### Annustamine

##### *Pahaloomulise haigusega täiskasvanud*

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 10 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (-4., -3., -2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguannus on 30 g/m<sup>2</sup>.
- Fludarabiin 30 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse viiel järjestikusel päeval (-6., -5., -4., -3., -2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguannus on 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfaani tuleb manustada -4., -3., -2. päeval enne fludarabiini (raviskeem FT<sub>10</sub>).

##### *Mittepahaloomulise haigusega täiskasvanud*

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga koos tiotepaga või ilma.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (-6., -5., -2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguanus on 42 g/m<sup>2</sup>.
- Fludarabiin 30 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse viiel järjestikusel päeval (-7., -6., -5., -4., -3. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguanus on 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfaani tuleb manustada -6., -5., -4. päeval enne fludarabiini (raviskeem FT<sub>14</sub>).
- Tiotepa 5 mg/kg kaks korda ööpäevas, mida manustatakse kahe intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul -2. päeval enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval).

## Eriühmad

### *Üle 1 kuu vanused lapsed*

Treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga manustatakse koos tiotepaga (intensiivraviskeem; raviskeem FT<sub>10...14</sub>TT) või ilma tiotepata (raviskeem FT<sub>10...14</sub>).

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (-6., -5., -4. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguanus on 30...42 g/m<sup>2</sup>.
- Treosulfaani annus tuleb kohandada patsiendi kehapindalaga järgmiselt (vt lõik 5.2):

<b>Keha pindala (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Treosulfaani annus (g/m<sup>2</sup>)</b>
< 0,4	10,0
≥ 0,4...< 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabiin 30 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mis manustatakse viiel järjestikusel päeval (-7., -6., -5., -4., -3. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguanus on 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfaani tuleb manustada enne fludarabiini.
- Tiotepa (intensiivraviskeem 5 mg/kg kaks korda ööpäevas), mida manustatakse kahe intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul -2. päeval enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval).

Treosulfaani ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

### *Eakad*

Eakate populatsiooni ühelgi alarühmal ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Neeru- ja maksakahjustus*

Kerge või mõõduka kahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid raske kahjustusega patsientidele on treosulfaan vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

## Manustamisviis

Treosulfaan on intravenoosseks kasutamiseks kaks tundi kestva infusioonina.

### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Treosulfaani käsitlemisel tuleb vältida selle sissehingamist ning kokkupuudet nahaga või limaskestadega. Rasedad töötajad ei tohi tsütotoksilisi aineid käsitseda.

Intravenoosel manustamisel tuleb järgida ohutuid võtteid ekstravasatsiooni vältimiseks (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine suhtes.
- Aktiivne ravimata nakkushaigus.
- Raske samaaegne südame-, kopsu-, maksa- ja neerukahjustus.
- Fanconi aneemia ja muud DNA kahjustuste reparatsiooni häired.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Elusvaktsiini manustamine.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Müelosupressioon

Treosulfaanil põhineva ettevalmistava ravi soovitud ravitoime on väljendunud müelosupressiooni tekkimine koos pantsütopeeniaga kõigil patsientidel. Seetõttu on soovitatav jälgida sage vererakkude arvu jälgimine kuni vereloomesüsteemi taastumiseni.

Raske neutropeenia faaside ajal (neutropeenia kestuse mediaan on täiskasvanutel 14...17,5 päeva ja lastel 20...22 päeva) suureneb infektsioonide risk. Seetõttu tuleb kaaluda profülaktilise või empiirilise infektsioonivastase ravi (bakteriaalne, viiruslik, seeninfektsioon) kasutamist. Seetõttu tuleb manustada olenevalt näidustusest toetamiseks kasvufaktoreid (G-CSF, GM-CSF), trombotsüüte ja/või vere punaliblesid.

#### Teised pahaloomulised kasvaja

Teised pahaloomulised kasvaja on allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise järgsed hästi tõestatud tüsistused. Treosulfaani panus nende tekkimisse ei ole teada. Patsiendile tuleb selgitada teise pahaloomulise kasvaja tekkimise riski. Inimestel saadud andmete põhjal on Rahvusvaheline Vähiuurimiskeskus (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) liigitanud treosulfaani inimestele kantserogeenseks.

#### Mukosiit

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise eelse treosulfaanipõhise ettevalmistava ravi väga sage kõrvaltoime on suu mukosiit (sealhulgas suure raskusastmega) (vt lõik 4.8). Soovitatav on kasutada mukosiidi profülaktikat (nt paikseid antimikroobseid aineid, barjääri tekitavaid kaitsvaid aineid, jääd ja piisavat suuhügieeni).

#### Vaktsiinid

Nõrgestatud elusvaktsiinide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

#### Fertiilsus

Treosulfaan võib kahjustada fertiilsust. Seetõttu tuleb treosulfaaniga ravi saavatele meestele anda nõu mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi ning küsida enne ravi nõu sperma säilitamiseks külmutamise teel, sest ravi treosulfaaniga võib pöördumatut viljatust põhjustada. Premenopausaalsetel patsientidel tekib sageli munasarjade supressioon ja amenorröa (vt lõik 4.6).

#### Lapsed

##### *Krambihood*

Esmase immuunpuudulikkusega imikutel ( $\leq 4$  kuu vanused) on esinenud pärast ettevalmistavat treosulfaaniga ravi kombinatsioonis fludarabiini või tsüklofosfamiidiga üksikuhtudel krambihooge.

Seetõttu tuleb  $\leq 4$  kuu vanuseid imikuid jälgida neuroloogiliste kõrvaltoimete tunnuste suhtes. Kuigi ei saa tõestada, et neid põhjustas treosulfaan, võib alla 1 aasta vanustel lastel kaaluda profülaktilist ravi klonasepaamiga.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Treosulfaanipõhist ettevalmistavat ravi saanud lastel oli seos vanuse ja respiratoorse toksilisuse vahel oluline.

Alla üheaastastel (põhiliselt mittepahaloomuliste haigustega, eelkõige immuunpuudulikkustega) lastel esines III/IV astme respiratoorset toksilisust, mis võib tuleneda kopsuinfektsioonidest, mis olid tekkinud enne ettevalmistavat ravi.

#### *Mähkmedermatiit*

Mähkmedermatiit võib väikelastel tekkida treosulfaani eritumise tõttu uriiniga. Seetõttu tuleb kuni 6...8 tunni jooksul pärast iga treosulfaani infusiooni mähkmeid sageli vahetada.

#### Ekstrasvasatsioon

Treosulfaani loetakse ärritavaks aineks. Intravenoosel manustamisel tuleb kasutada ohutuid võtteid. Ekstrasvasatsiooni kahtluse korral tuleb rakendada üldisi ohutusmeetmeid. Ükski konkreetne meede ei ole olnud tõestatult soovitatav.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Treosulfaani koostoimeid suurte keemiaravi annustega ei täheldatud.

Üksikasjalikud *in vitro* uuringud ei välistanud täielikult treosulfaani kõrgete plasmakontsentratsioonide ja CYP3A4, CYP2C19 või P-glükoproteiini (P-gp) substraadi vahelisi potentsiaalseid koostoimeid. Füsioloogial põhineva farmakokineetika mudeliga prognoositi CYP23A4 puhul nõrka (AUC suhe  $\geq 1,25$  ja  $< 2$ ) kuni mõõdukat (AUC suhe  $\geq 2$  ja  $< 5$ ) koostoimet, CYP2C19 puhul nõrka koostoimet ja P-gp puhul ebaolulist (AUC suhe  $< 1,25$ ) koostoimet. Seetõttu ei tohi ravi ajal treosulfaaniga manustada kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid (nt digoksiini), mis on CYP3A4 või CYP2C19 substraadid.

Võttes arvesse ravikordade üldist ajastatust ja samaaegselt kasutatavate ravimite vastavaid farmakokineetilisi omadusi (nt poolväärtusaeg), võib koostoimete tõenäosust lugeda „koostoime puudumiseks“ (AUC suhe  $< 1,25$ ), kui kõiki samaaegselt manustatavaid ravimeid manustada 2 tundi enne või 8 tundi pärast treosulfaani 2-tunnist intravenoosset infusiooni.

Treosulfaani toime fludarabiini farmakokineetikale ei ole teada.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Nii seksuaalselt aktiivsed mehed kui ka naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Treosulfaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Treosulfaan on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas treosulfaan eritub rinnapiima. Treosulfaaniga ravi ajaks tuleb imetamine katkestada.

## Fertiilsus

Treosulfaan võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 4.4). Pöördumatu viljatuse tekkimise võimaluse tõttu peavad mehed enne ravi kuisima nõu sperma säilitamiseks külmutamise teel.

Nagu on teada ka teiste alküülivate konditsioneerivate ainete kohta, võib treosulfaan põhjustada premenopausaalses eas naistel munasarjade supressiooni ja amenorröad koos menopausi sümptomitega.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Treosulfaan mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Treosulfaani teatavad kõrvaltoimed, nagu iiveldus, oksendamine või peeringlus, võivad neid võimeid mõjutada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Konditsioneeriva ravi soovitud ravitoime on sügava müelosupressiooni tekkimine koos pantsütopeeniaga ja see tekib kõigil patsientidel. Pärast allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist vererakkude arvud tavaliselt taastuvad.

Pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi, millele järgneb allogeensete tüvirakkude siirdamine, (täiskasvanutel/lastel) kõige sagedamini täheldatavad kõrvaltoimed on infektsioonid (10,1%/11,6%), seedetrakti häired (iiveldus [38,0%/26,4%], stomatiit [36,4%/66,1%], oksendamine [22,5%/42,1%], kõhulahtisus [14,4%/33,1%], kõhuvalu [9,6%/17,4%]), väsimus (14,4%/1,7%), hepatotoksilisus (0,3%/26,4%), febrilne neutropeenia (10,1%/1,7%), söögiisu vähenemine (8,0%/0,8%), makulopapuloosne lööve (5,2%/7,4%), sügelus (2,8%/10,7%), alopeetsia (1,5%/9,9%), palavik (4,1%/13,2%), turse (6,2%/0,8%), lööve (0,7%/5,8%) ningalaniini transaminaasi (ALAT [4,9%/10,7%]), aspartaadi transaminaasi (ASAT [4,1%/6,6%]) aktiivsuse ja bilirubiini (17,1%/6,6%) sisalduse tõus.

#### Täiskasvanud

##### *Kõrvaltoimete tabel*

Allpool tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused 5 kliinilise uuringu põhjal (milles osales kokku 613 patsienti), milles uuriti treosulfaani kasutamist kombinatsioonis fludarabiiniga allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina täiskasvanud patsientidel. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid*</b>	<b>Sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid), sepsis <sup>a</sup>  <b>Teadmata</b> Septiline šokk <sup>c</sup>	<b>Sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid), sepsis <sup>a</sup>  <b>Teadmata</b> Septiline šokk <sup>c</sup>

Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*</b>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired*</b>	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia, febrilne neutropeenia	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	<b>Sage</b> Ülitundlikkus	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<b>Sage</b> Söögiisu langus  <b>Aeg-ajalt</b> Glükoosi taluvuse häired, sh hüperglükeemia ja hüpoglükeemia  <b>Teadmata</b> Atsidoos <sup>b</sup>	<b>Sage</b> Söögiisu langus  <b>Aeg-ajalt</b> Glükoosi taluvuse häired, sh hüperglükeemia ja hüpoglükeemia  <b>Teadmata</b> Atsidoos <sup>b</sup>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<b>Sage</b> Unetus  <b>Aeg-ajalt</b> Segasusseisund	<b>Teadmata</b> Segasusseisund
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<b>Sage</b> Peavalu, pearinglus  <b>Aeg-ajalt</b> Intrakraniaalne verejooks, perifeerne sensoorne neuropaatia  <b>Teadmata</b> Entsefalopaatia, ekstrapüramidaalne häire, minestamine, paresteesia	<b>Aeg-ajalt</b> Peavalu  <b>Teadmata</b> Entsefalopaatia, intrakraniaalne verejooks, minestamine, perifeerne sensoorne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	<b>Teadmata</b> Silmade kuivus	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	<b>Aeg-ajalt</b> Vertiigo	
<b>Südame häired*</b>	<b>Sage</b> Südame rütmihäired (nt kodade virvendus, siinusrütmia)  <b>Teadmata</b> Südame seiskumine, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, perikardi efusioon	<b>Aeg-ajalt</b> Südame rütmihäired (nt kodade virvendus, siinusrütmia)  <b>Teadmata</b> Südame seiskumine, müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<b>Sage</b> Hüpertensioon, hüpotsioon, õhetus  <b>Aeg-ajalt</b> Hematoom  <b>Teadmata</b> Emboolia	<b>Aeg-ajalt</b> Hüpertensioon  <b>Teadmata</b> Emboolia

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<p><b>Sage</b> Düspnoe, ninaverejooks</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Pneumoniit, pleuraefusioon, neelu- või kõripõletik, orofarüngeaalne valu, luksumine</p> <p><b>Teadmata</b> Kõrivalu, kõha, düsfoonia</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Düspnoe</p> <p><b>Teadmata</b> Pneumoniit, pleuraefusioon, neelupõletik, ninaverejooks</p>
<b>Seedetrakti häired*</b>	<p><b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine</p> <p><b>Sage</b> Suuvalu, gastriit, düspepsia, kõhukinnisus, düsfaagia, kõhuvalu, söögitoru või seedetrakti valu</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Suuveerejooks, kõhu paisumine, suukuivus</p> <p><b>Teadmata</b> Maoveerejooks, neutropeeniline koliit, ösofagiit, pärapõletik</p>	<p><b>Sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Oksendamine, suuvalu, düsfaagia, söögitoru või seedetrakti valu</p> <p><b>Teadmata</b> Mao- või suuveerejooks, neutropeeniline koliit</p>
<b>Maksa ja sapiteede häired*</b>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Venooklusiiivne maksahaigus</p> <p><b>Teadmata</b> Hepatotoksilisus, hepatomegalia</p>	<p><b>Teadmata</b> Venooklusiiivne maksahaigus, hepatotoksilisus</p>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><b>Sage</b> Makulopapuloosne lööve, purpur, erüteem, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, sügelus, alopeetsia</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Multiformne erüteem, akneformne dermatiit, lööve, nahakuivus</p> <p><b>Teadmata</b> Nahanekroos või -haavand, dermatiit, naha hüperpigmentatsioon<sup>d</sup>,</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Makulo-papuloosne lööve</p> <p><b>Teadmata</b> Nahanekroos, purpur, erüteem</p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><b>Sage</b> Jäsemevalu, seljavalu, luuvalu, artralgia</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Müalgia</p>	<p><b>Teadmata</b> Jäsemevalu, luuvalu</p>



Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<p><b>Sage</b> Äge neerukahjustus, hematuuria</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Valu kuseteedes</p> <p><b>Teadmata</b> Neerupuudulikkus, hemorraagiline tsüstiit<sup>c</sup>, düsuuria</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Äge neerukahjustus</p> <p><b>Teadmata</b> Hematuuria</p>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<p><b>Väga sage</b> Asteeniaseisundid (väsimus, asteenia, letargia)</p> <p><b>Sage</b> Turse, palavik<sup>e</sup>, külmavärinad</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Mitteskardiaalne valu rindkeres, valu</p>	<p><b>Sage</b> Väsimus</p> <p><b>Teadmata</b> Mitteskardiaalne valu rindkeres, palavik<sup>e</sup></p>
<b>Uuringud</b>	<p><b>Väga sage</b> Bilirubiinisalduse suurenemine veres</p> <p><b>Sage</b> Transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine, kehakaalu langus, kehakaalu tõus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres</p> <p><b>Teadmata</b> Vere laktaatdehüdrgenaasi (LDH) aktiivsuse suurenemine</p>	<p><b>Sage</b> Bilirubiinisalduse suurenemine veres, transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine</p> <p><b>Teadmata</b> Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres</p>

\* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

<sup>a</sup> Kliiniliselt või mikrobioloogiliselt dokumenteeritud infektsioon 3. või 4. astme neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutarv < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l) ja sepsis

<sup>b</sup> Atsidoos võib tuleneda metaansulfoonhappe vabanemisest treosulfaani aktiveerumise/lõhustumise kaudu plasmas

<sup>c</sup> Teistest allikatest saadud teated juhtumitest (> 2) pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi

<sup>d</sup> Pronksivärvi pigmentatsioon

<sup>e</sup> Palavik neutropeeniata, mille puhul neutropeeniat määratletakse neutrofiilide absoluutarvuna < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l

*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

### Kõik infektsioonid

Infektsioonide üldine esinemissagedus oli 10,1% (62/613). See hõlmab bakteriaalseid, viirus- ja seeninfektsioone (50/613; 8,1%) ning kõiki sepsisetüüpe (12/613; 2%). Kõige sagedamat tüüpi infektsioon oli kopsuinfektsioon (10/62 [16,1%]). Patogeenideks olid bakterid (nt stafülokokid, enterokokid, korünebakterid), viirused (nt tsütomegaloviirus [CMV], Epstein-Barri viirus [EBV]) ja seened (nt *Candida*). Kõik sepsisetüübid hõlmavad sepsist (9/613; 1,5%), stafülokokkide põhjustatud

sepsist (2/613; 0,3%) and enterokokkide põhjustatud sepsist (1/613; 0,2%). Infektsioonide esinemissagedus oli väiksem patsientidel, keda raviti annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> treosulfaani ööpäevas –4. kuni –2. päeval (8,1%).

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Ühel 613 täiskasvanud patsiendist (0,2%) tekkis teine pahaloomuline kasvaja (rinnavähk). Teised uurijad on teatanud veel mõnest teise pahaloomulise kasvaja tekkimise juhust pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi. Pärast pikaajalist ravi suukaudse treosulfaani tavapärase annustega täheldati soliidtuumoritega patsientide seas ägedat müeloidset leukeemiat 1,4%-l 553 patsiendist.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Verehäireid täheldati 62-l 613 täiskasvanud patsiendist (10,1%). Kõige sagedam kõrvaltoime oli febrilne neutropeenia (10,1%). Kõige madalamat esinemissagedust täheldati annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas –4. kuni –2. päeval (4,4%).

Neutropeenia mediaanne (25%/75% protsentiilid) kestus oli 10 g/m<sup>2</sup> treosulfaani annuse korral 14 (12, 20) päeva ja 14 g/m<sup>2</sup> treosulfaani annuse korral 17,5 (14, 21) päeva.

#### Südame häired

Südame häireid täheldati 21 patsiendil (3,4%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid südame rütmihäired, nt kodade virvendus (1,0%), siinustahhükardia (0,8%), supraventrikulaarne tahhükardia (0,3%) ja ventrikulaarne ekstrasüstol (0,3%). Üksikjuhtudel esines südame seiskumist, südamepuudulikkust ja müokardiinfarkti. Südame häirete esinemissagedus oli väiksem annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas –4. kuni –2. päeval (2,6%).

#### Seedetrakti häired

Seedetrakti häireid täheldati 379 patsiendil (61,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus (38,0%), stomatiit (36,4%), oksendamine (22,5%), kõhulahtisus (14,4%) ja kõhuvalu (9,6%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli kõige väiksem annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas –4. kuni –2. päeval (vastavalt 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% ja 6,7%).

#### Maksa ja sapiteede häired

Venooklusiivse maksahaiguse üldine esinemissagedus oli 0,8% (5/613). Venooklusiivset maksahaigust esines ainult annustamisskeemiga 14 g/m<sup>2</sup> treosulfaani ööpäevas. Ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga ega olnud eluohtlik.

#### Lapsed

##### *Kõrvaltoimete tabel*

Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimeid esines kahes kliinilises uuringus (milles osales kokku 121 patsienti; mediaanne vanus 7 aastat [vahemikus 0...17 aastat]), milles treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (ja enamasti koos tiotepaga) manustati allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina pahaloomuliste või mittepahaloomuliste haigustega lastele. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid*</b>	<b>Väga sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid)	<b>Sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid)
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*</b>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja <sup>a</sup>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja <sup>a</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired*</b>	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia  <b>Teadmata</b> Febriline neutropeenia	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia  <b>Teadmata</b> Febriline neutropeenia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<b>Teadmata</b> Alkaaloos, elektrolüütide tasakaalu häired, hüpomagneseemia, söögiisu vähenemine	<b>Teadmata</b> Alkaaloos
<b>Närvisüsteemi häired*</b>	<b>Sage</b> Peavalu  <b>Teadmata</b> Krambihood, paresteesia	<b>Teadmata</b> Paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	<b>Teadmata</b> Konjunktivi verejooks, silmade kuivus	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<b>Teadmata</b> Kapillaaride lekke sündroom, hüpertensioon, hüpotensioon	<b>Teadmata</b> Kapillaaride lekke sündroom, hüpertensioon, hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<b>Sage</b> Orofarüngeaalne valu, ninaverejooks  <b>Teadmata</b> Hüüpoksia, köha	<b>Teadmata</b> Hüüpoksia
<b>Seedetrakti häired</b>	<b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu  <b>Sage</b> Düsfaagia, pärapõletik, suuvalu  <b>Teadmata</b> Neutropeeniline koliit, düspepsia, proktiit, igemevalu, söögitoru valu, kõhukinnisus	<b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit  <b>Sage</b> Düsfaagia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine  <b>Teadmata</b> Neutropeeniline koliit, kõhuvalu, söögitoru valu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<b>Väga sage</b> Hepatotsüütide kahjustus  <b>Teadmata</b> Venoklusiivne maksahaigus, hepatomegalia	

Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><b>Väga sage</b> Sügelus, alopeetsia</p> <p><b>Sage</b> Eksfoliatiivne dermatiit, makulopapuloosne lööve, lööve, erüteem, nõgestõbi, nahavalu, naha hüperpigmentatsioon<sup>b</sup></p> <p><b>Teadmata</b> Nahahaavand, multiformne erüteem, bulloosne dermatiit, akneformne dermatiit, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, mähkmedermatiit<sup>a</sup></p>	<p><b>Sage</b> Eksfoliatiivne dermatiit, makulopapuloosne lööve</p> <p><b>Teadmata</b> Erüteem</p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><b>Teadmata</b> Jäsemevalu</p>	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<p><b>Teadmata</b> Äge neerukahjustus, neerupuudulikkus, mittenakkuslik tsüstiit, hematuuria</p>	<p><b>Teadmata</b> Äge neerukahjustus, neerupuudulikkus, mittenakkuslik tsüstiit</p>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	<p><b>Teadmata</b> Skrootumi erüteem, peenisevalu</p>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<p><b>Väga sage</b> Palavik<sup>c</sup></p> <p><b>Sage</b> Külmavärinad</p> <p><b>Teadmata</b> Näoturse, väsimus, valu</p>	
<b>Uuringud</b>	<p><b>Väga sage</b> ALAT-i aktiivsuse suurenemine</p> <p><b>Sage</b> ASAT-i aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres, C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine</p> <p><b>Teadmata</b> GGT aktiivsusesuurenemine</p>	<p><b>Sage</b> ALAT-i aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres</p> <p><b>Teadmata</b> ASAT-i aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine</p>

\* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

<sup>a</sup> Teistest allikatest saadud teated juhtumitest (> 1) pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi

<sup>b</sup> Pronksivärvi pigmentatsioon

<sup>c</sup> Palavik neutropeeniata, mille puhul neutropeeniat määratletakse neutrofiilide absoluutarvuna < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l

## *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

### Infektsioonid

Infektsioonide üldine esinemissagedus 121 lapsel oli 11,6% (14/121) ja seega võrreldav täiskasvanutel täheldatud sagedusega. 12...17-aastaste laste rühmas (6/39 [15,4%]) oli esinemissagedus suurem kui väiksematel lastel (7/59 [11,9%]).

### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Ühel lapsel teatati ligikaudu 12 kuud pärast sirprakulise aneemia näidustusel manustatud treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi sekundaarse pahaloomulise haiguse (müelodüsplaasia) juhust. Teised uurijad teatasid kuuest teise pahaloomulise kasvaja tekkimise juhust pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi. Viis last olid saanud allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise esmaste immuunpuudulikkuste raviks, s.t haiguste korral, mis juba ise suurendavad kasvajakasvaja tekkimise riski. Nendel lastel tekkis müelodüsplastiline sündroom, äge lümfoblastleukeemia või Ewingi sarkoom. Ühel hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosiga patsiendil tekkis sekundaarne juveniilne krooniline müeloidleukeemia.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutropeenia mediaanne (25%/75% protsentilid) kestus oli pahaloomuliste haigustega lastel 22 (17, 26) päeva ja mittepahaloomuliste häiretega patsientidel 20 (15, 25) päeva.

### Närvisüsteemi häired

Krambihooge täheldati entsefaliidi infektsiooni korral ühel 121 lapsest. Ühe uurija algatatud esmase immuunpuudulikkusega lastel läbiviidud uuringu aruandes on loetletud viis krambihoogude tekkimise juhtu pärast teisi treosulfaanil põhinevaid konditsioneerivaid raviskeeme (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Treosulfaani põhiliseks toksiliseks toimeks on sügav müeloablatsioon ja pantsütopeenia. Peale selle võivad tekkida atsidoos, toksiline toime nahale, iiveldus, oksendamine ja gastriit. Ilma vereloome tüvirakkude siirdamiseta oleks treosulfaani soovitatav annus käsitatav üleannusena. Konkreetset antidooti treosulfaani üleannustamisele ei ole teada. Tuleb hoolikalt jälgida hematoloogilist staatust ja meditsiinilise näidustuse korral rakendada tugevaid toetavaid meetmeid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvaja ained, alküülilivad ained; ATC-kood: L01AB02

#### Toimemehhanism

Treosulfaan on eelravim bifunktsionaalsele alküülilivale ainele, millel on tsütotoksiline aktiivsus vereloome eellasrakkudele. Treosulfaani aktiivsus tuleneb selle spontaanselt muundumisest monoepoksiid-vaheühendiks ja L-diepoksübutaaniks (vt lõik 5.2).

Epoksiidid moodustavad desoksüribonukleiinhappe (DNA) alkülaadi nukleofiilsed tsentrid ja on võimelised tekitama DNA ristsidemeid, millel arvatakse olevat tüvirakke vähendav ja kasvajavastane toime.

### Farmakodünaamilised toimed

Treosulfaanil on laialdane kasvaja- ja leukeemiavastane aktiivsus. Seda tõestati hiirtele ja rottidele siirdatud lümfoomide/leukeemiate, sarkoomide ja hepatoomide puhul, inimese kasvaja ksenosiirikute, inimese kasvaja biopsiate ja rakuliinide puhul.

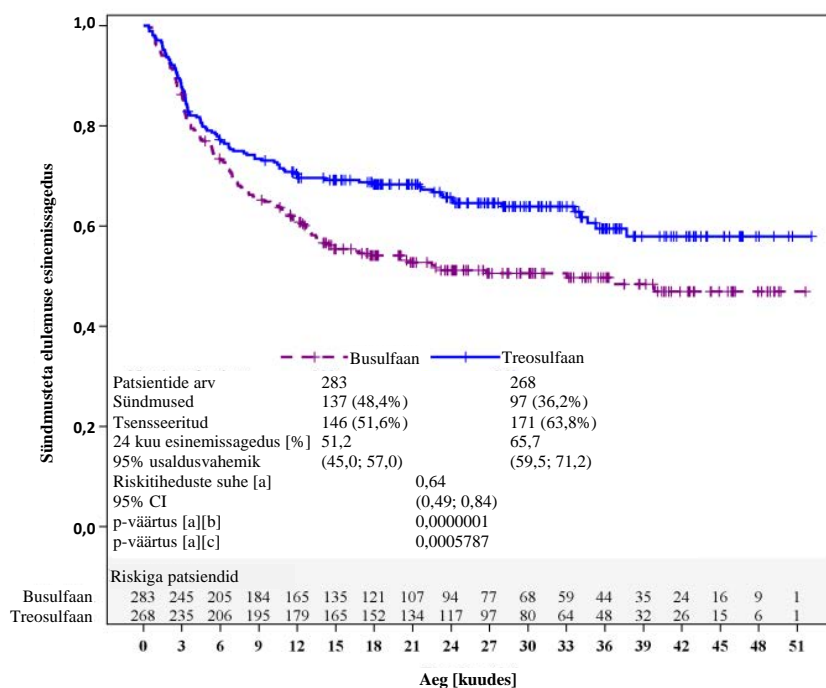
Treosulfaani immunosupressiivsed toimed arvatakse tulenevat selle toksilisusest primitiivsetele ja eri rakuliinide eellasrakkudele, T- ja NK-rakkudele, esmaste ja teiseste lümfaatiliste elundite rakulisuse vähendamisest ja välistavast mõjust 'tsütokiinide tormile', mis eelneb siirik-peremehe-vastu haiguse tekkimisele ja osaleb venooklusivse haiguse patogeneesis.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Keskstes III faasi uuringus randomiseeriti täiskasvanud patsiendid, kellel oli äge müeloidne leukeemia või müelodüsplastiline sündroom ja suurenenud risk standardsete konditsioneerivate raviviiside suhtes kas kõrgema vanuse ( $\geq 50$  aastat) või samaaegsete haiguste tõttu (vereloome tüvirakkude siirdamisega samaaegsete haiguste indeksi [HCT-CI] skoor  $> 2$ ), ravile kas konditsioneeriva raviskeemiga  $3 \times 10^9$  g/m<sup>2</sup> treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (FT<sub>10</sub>; n = 268) või intravenoosse busulfaani (koguannus 6,4 mg/kg) ja fludarabiini kombinatsiooni raviskeemiga (FB2; n = 283), millele järgnes allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine. 64%-l patsientidest oli äge müeloidne leukeemia ja 36%-l müelodüsplastiline sündroom. Patsientide mediaanne vanus oli 60 aastat (vahemikus 31...70 aastat); 25% patsientidest olid üle 65 aasta vanused.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli sündmusteta elulemus 2 aasta pärast. Sündmustena määratleti haiguse retsidiivi, siiriku ebaõnnestumist või surma (arvestades neist ajaliselt esimest). Tõestati statistiliselt FT<sub>10</sub> mittehalvemust võrdlusravist FB2. P-väärtus 0,0005787 näitab treosulfaani paremust võrreldes busulfaaniga (joonis 1).

Joonis 1. Sündmusteta elulemuse hindamine Kaplan-Meieri järgi (täielik analüüsikogum)



<sup>a</sup> Kohandatud doonori tüübi suhtes faktorina ning riskirühma ja keskuse suhtes kihtidena, kasutades Coxi regressioonimudelit.

<sup>b</sup> Treosulfaani mittehalmemuse testimiseks busulfaaniga võrreldes.

<sup>c</sup> Treosulfaani paremusel testimiseks busulfaaniga võrreldes.

Sündmusteta elulemuse analüüsid 2 aasta täitumisel olid erinevates eelnevalt määratletud alarühmades (doonori tüüp, riskirühm, haigus, vanuserühm, HCT-CI skoor, remissiooni staatus uuringusse kaasamisel ja nende parameetrite erinevad kombinatsioonid) alati treosulfaani raviskeemi kasuks (riskisuhe [HR] FT<sub>10</sub> vs FB2 < 1), ainult ühe erandiga (sobitatud, suguluses oleva doonoriga patsientide II riskirühm; HR 1,18 [95% usaldusvahemik 0,61; 2,26]). Täiendavad tulemused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Ravitulemused 24 kuu täitumisel (täielik analüüsikogum)

Parameeter	Treosulfaan	Busulfaan	Riskisuhe <sup>b</sup> (95% usaldusvahemik)	P-väärtus <sup>b</sup>
Patsientide arv	268	283		
Üldine elulemus <sup>a</sup> ; % (95% usaldusvahemik)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Retsidiivide/progresseerumiste kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Siirdamisega seotud suuremuse kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

<sup>a</sup> Kaplani-Meieri hindamiste põhjal; <sup>b</sup> kohandatud doonori tüübi, riskirühma ja keskuse suhtes, kasutades Coxi regressioonimudelit

Siiriku reaktsiooni tekkimisega peremehe vastu seotud tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Siiriku reaktsiooni peremehe vastu kumulatiivne esinemissagedus (täielik analüüsikogum)

Parameeter	Treosulfaan	Busulfaan	P-väärtus
Patsientide arv	268	283	
Äge siiriku reaktsioon peremehe vastu, kõik astmed; % (95% usaldusvahemik)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Äge siiriku reaktsioon peremehe vastu, III/IV aste; % (95% usaldusvahemik)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Krooniline siiriku reaktsioon peremehe vastu, % (95% usaldusvahemik)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Ulatuslik krooniline siiriku reaktsioon peremehe vastu <sup>a</sup> , % (95% usaldusvahemik)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
<sup>a</sup> Kuni 2 aastat pärast allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist			

Treosulfaanipõhise konditsioneeriva ravi kohta (FT<sub>14</sub> raviskeem ± tiotepa; vt lõik 4.2) mittepahaloomuliste haigustega täiskasvanud patsientidel on piiratud teavet. Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise koos konditsioneeriva treosulfaanraviga põhilised näidustused täiskasvanud mittepahaloomuliste haigustega patsientidel on hemoglobiнопaatiad (nt sirprakuline aneemia, raske talasseemia) esmane immuunpuudulikkus, hemofagotsütaarne häire, immuunsüsteemi düsregulatsiooni häire ja luuüdi puudulikkus.

Ühes uuringus raviti 31 mittepahaloomuliste haigustega patsienti FT<sub>14</sub> raviskeemiga koos antitümotsüütglobuliiniga. Patsientide vanus oli 0,4...30,5 aastat ja 29%-l olid HCT-CI skoorid > 2. Kõigil patsientidel jäi siirik püsima, mediaanne aeg neutrofiilide püsijäämiseni oli 21 (vahemik 12...46) päeva. Kahe aasta prognoositav üldine elulemus oli 90%. 28 patsiendil (90%) täheldati haiguse täielikku ravivastust, mida mõõdeti kliiniliste sümptomitega ja laborianalüüsides (Burroughs LM *et al.*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Ühes Itaalia rühmas raviti 60 raske talasseemiaga patsienti (vanusevahemik 1...37 aastat; sealhulgas 12 täiskasvanut) FT<sub>14</sub> pluss tiotepa raviskeemiga. Kõikidel patsientidel jäi siirik püsima, välja arvatud ühel, kes suri +11. päeval; mediaanne aeg neutrofiilide ja trombotsüütide taastumiseni oli 20 päeva. Mediaanse järelkontrolli kestusega 36 kuud (vahemik 4...73) oli 5 aasta üldise elulemuse tõenäosus 93% (95% usaldusvahemik 83...97%). Laste ja täiskasvanute ravitulemustes erinevusi ei täheldatud (Bernardo ME *et al.*; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Treosulfaanipõhise (n = 16) versus busulfaanipõhise (n = 81) konditsioneeriva ravi retrospektiivne võrdlus täiskasvanud patsientidel näitas üsna võrreldavaid elulemuse esinemissagedusi (70,3 ± 15,1% vs 69,3 ± 5,5%), kuid treosulfaani rühmas oli ägeda siiriku reaktsiooni peremehe vastu tekkimise risk väiksem (šansside suhe 0,28; 95% usaldusvahemik 0,12...0,67; P = 0,004) (Caocci G *et al.*; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

### Lapsed

Treosulfaanil põhineva konditsioneeriva ravi efektiivsust ja ohutust hinnati 70 patsiendil, kellel oli äge lümfoblastleukeemia, äge müeloidleukeemia, müelodüsplastiline sündroom või juveniilne müelomonotsüütleukeemia ja kellel kasutati konditsioneerivat raviskeemi treosulfaani ja fludarabiiniga koos tiotepaga (n = 65) või ilma (n = 5). Treosulfaani annus kohandati patsiendi kehapindala kohta ja -6., -5. ja -4. päeval enne tüvirakkude infusiooni (päev 0) manustati kahetunnise intravenoosse infusioonina treosulfaani annus 10, 12 või 14 g/m<sup>2</sup>. Kokku 37 patsienti (52,9%) olid alla 12 aasta vanused.

Mitte ühelgi patsiendil ei esinenud esmast siiriku ebaõnnestumist, kuid ühel ägeda lümfoblastleukeemiaga patsiendil tekkis teisene siiriku ebaõnnestumine. Täieliku doonori tüübi kimäärsuse esinemissagedus oli +28. päeva visiidil 94,2% (90% usaldusvahemik 87,2...98,0%), +100. päeva visiidil 91,3% (90% usaldusvahemik 83,6...96,1%) ja 12. kuu visiidil 91,2% (90% usaldusvahemik 82,4...96,5%).



Üldine elulemus 24 kuu täitumisel on 85,7% (90% usaldusvahemik 77,1...91,2%). 70 patsiendist suri kokku 12 (17,1%), 8 patsienti retsidiivi/progresseerumise ja 4 patsienti seoses siirikuga. Siirikuga seotud suremuse puudumise esinemissagedus +100. päevani pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (esmane tulemusnäitaja) oli 98,6% (90% usaldusvahemik 93,4...99,9%). Siirdamise/raviga seotud põhjusel suri enne +100. päeva pärast vereloome tüvirakkude siirdamist üks patsient. Siirdamisega seotud suremus 24 kuu täitumiseni oli 4,6% (90% usaldusvahemik 1,8...11,4%). 16 patsiendil tekkis retsidiiv/progresseerumine. Retsidiivide/progresseerumise kumulatiivne esinemissagedus +24. kuul oli 23% (90% usaldusvahemik 14,7...31,3%).

Treosulfaani/fludarabiini ± tiotepa-põhise konditsioneeriva ravi efektiivsust ja ohutust hinnati veel 51 mittemaliigse haigusega (primaarne immuunpuudulikkus, hemoglobiнопaatia, ainevahetushäire ja luuüdi puudulikkuse kaasasündinud sündroomid) patsiendil. Treosulfaani annus kohandati patsiendi kehapiindala kohta ja -6., -5. ja -4. päeval enne tüvirakkude infusiooni (päev 0) manustati kahetunnise intravenoosse infusioonina treosulfaani annus 10, 12 või 14 g/m<sup>2</sup>. Annustamiskeemi kohandati uuringu jooksul vastavalt erinevatele annustele kohaldatavatele kehapiindala kategooriatele, selle tagajärjel said 2 patsienti algannusega võrreldes edaspidi suuremat annust. 50 hinnatavat patsienti raviti aktiivse kontrollgrupina busulfaani/fludarabiini ± tiotepa-põhise võrdlusskeemiga. Busulfaani annust kohandati patsiendi kehakaalu järgi ja -7., -6., -5. ja -4. päeval enne siirdamist manustati busulfaani annuses 3,2...4,8 mg/kg ööpäevas. Enamik uuritavaid (84% kummaski rühmas) said intensiivset skeemi, mille kohaselt tiotepa manustati -2. päeval kahe üksikannusena annuses 5 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas. Enamik patsiente olid vanuses 28 päeva kuni 11 aastat (88,2% treosulfaani rühmas ja 80% busulfaani rühmas). Uuringus ei kontrollitud alfat mitme määramise suhtes. Siirikuga (raviga) seotud suremuse puudumise esinemissagedus +100. päevani pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (esmane tulemusnäitaja) oli treosulfaani rühmas 100,0% (90% usaldusvahemik 94,3...100,0%) ja busulfaani rühmas 90,0% (90% usaldusvahemik 80,1...96,0%). Üldine elulemus 1 aasta möödumisel oli treosulfaani rühmas 96,1% (90% usaldusvahemik 88,0...98,8%) ja busulfaani rühmas 88,0% (90% usaldusvahemik 77,9...93,7%). Kokku esines siiriku esmast ebaõnnestumist treosulfaani rühmas 2 patsiendil (3,9%) ja busulfaani rühmas 2 patsiendil (4,0%) ning siiriku teisest ebaõnnestumisest teatati 9 treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi saanud patsiendil (18,4%). Täieliku doonori tüübi kimäärsuse esinemissagedus oli rühmade vahel võrreldav.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Treosulfaan on eelravim, mis muundub füsioloogilistes tingimustes (pH 7,4; 37 °C) spontaanselt monoepoksiid-vaheühendiks ja L-diepoksübutaaniks poolväärtusajaga 2,2 tundi.

### Imendumine

Pärast intravenooset manustamist saavutatakse maksimaalsed plasmatasemed infusiooni aja lõpuks. Maksimaalsed sisaldused vereplasmas (keskmine ± standardhälve) olid täiskasvanud patsientidel pärast 10, 12 või 14 g/m<sup>2</sup> treosulfaani 2-tunnist intravenooset infusiooni vastavalt 306 ±94 µg/ml, 461 ±102 µg/ml ja 494 ±126 µg/ml.

### Jaotumine

Treosulfaan jaotub kehas kiiresti; selle läbitungimine aju-vere barjäärist on siiski üsna piiratud (vt lõik 5.3). Jaotusruumala täiskasvanud patsientidel on ligikaudu 20...30 l. Soovitava igapäevase raviga kolmel järjestikusel päeval annuse akumulereerumist ei täheldatud. Treosulfaan ei seonu plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Füsioloogilistes tingimustes (pH 7,4, kehatemperatuur 37 °C) muundub farmakoloogiliselt inaktiivne treosulfaan spontaanselt (mitteensümaatilisel) aktiivseks monoepoksiid-vaheühendiks

(S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksübutaan-3,4-diool-4-metaansulfonaat) ja lõpuks L-diepoksübutaaniks (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksübutaan).

Treosulfaan ei inhibeeri CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4 testosterooni kasutamisel substraadina. Kuid midasolaami kasutamisel substraadina oli treosulfaan CYP2C19 ja 3A4 pöörduv inhibiitor. Treosulfaan ei inhibeeri substraadi transporti eri transportvalkude kaudu, välja arvatud P-gp ja MATE2 väga suurtes kontsentratsioonides.

### Eritumine

Treosulfaani plasmakontsentratsioonid vähenevad eksponentsiaalselt ja neid võib kõige paremini kirjeldada esimese järgu eliminatsiooniprotsessina kahekambriilises mudelis.

Intravenoosselt manustatud treosulfaani (kuni 47 g/m<sup>2</sup>) lõplik poolväärtusaeg (T<sub>1/2β</sub>) on ligikaudu 2 tundi. Ligikaudu 25...40% treosulfaani annusest eritub muutumatu kujul uriiniga 24 tunni jooksul, sellest peaaegu 90% esimese 6 tunni jooksul pärast manustamist.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Kõveraalse pindala (AUC<sub>0-∞</sub>) regressioonanalüüs treosulfaani annuse suhtes näitas lineaarset korrelatsiooni.

### Neeru- ja maksakahjustus

Raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel treosulfaaniga farmakokineetika uuringuid läbi ei viidud, sest neil patsientidel allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine üldjuhul välistatakse. Ligikaudu 25...40% treosulfaanist eritub uriiniga; kuid neerufunktsiooni mõju treosulfaani neerukliirensile ei täheldatud.

### Lapsed

Annuse tavapärasel, lihtsalt kehapindala põhjal arutamisel saadakse väikese kehapindalaga väiksematel lastel ja imikutel oluliselt suurem kontsentratsioon (AUC) kui noorukitel ja täiskasvanutel. Seetõttu tuleb treosulfaani annustamine lastele kohandada kehapindalaga (vt lõik 4.2), millega saadakse treosulfaani võrreldav ekspositsioon kõigis vanuses lastel ja mis vastab 3 x 14 g/m<sup>2</sup> annusega täiskasvanutel saavutatavale ekspositsioonile.

Treosulfaani keskmine näiv lõplik poolväärtusaeg oli eri vanuserühmades võrreldav ja vahemikus 1,3...1,6 tundi.

Farmakokineetika/farmakodünaamika hindamisel ei täheldatud olulist seost AUC ja siiriku püsijäämiseni kuluva aja vahel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Neli nädalat kestnud subkroonilise intravenoosse ravi tagajärjel tekkisid rottidel hematoloogilised muutused, mis avaldusid leukotsüütide ja neutrofiilsete granulotsüütide arvu vähenemisena, lümfikoe atroofia kontekstis põrna ja tüümuse massi suhtelise vähenemisena ja luuüdi depressioonina. Täheldati lümfohistiotsüütilist infiltratsiooni skeletilihastesse ja kusepõie histopatoloogilisi muutusi. Hematuuria nähte täheldati peamiselt isasloomadel.

Treosulfaani alküüliva toimemehhanismi tõttu iseloomustatakse seda potentsiaalselt kantserogeense genotoksilise ühendina. Spetsiaalseid treosulfaani reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole loomadega läbi viidud. Kuid korduvtoksilisuse uuringutes rottidega kahjustas see oluliselt spermatogeneesi ja munasarjade funktsiooni. Kirjanduse andmetel on treosulfaan gonadotoksiline hiirte puberteedieelses ja puberteedieas isas- ja emasloomadele.

Avaldatud andmed hiirte ja rottide ravi kohta L-diepoksübutaaniga (treosulfaani alküüliv muundumissaadus) näitasid kahjulikku toimet fertiilsusele ning emaka-munasarjade ja sperma arengule.

## Uuringud noorloomadega

Noorte rottide toksilisuse uuringus kutsus treosulfaan esile füüsilise arengu vähese aeglustumise ja põhjustas veidi vaginaalse avanemise hilinemist emasloomadel. Rottidel täheldati treosulfaani väga vähest aju-vere barjääri läbimist. Treosulfaani kontsentratsioonid ajukoes olid 95%...98% väiksemad kui plasmas. Kuid kontsentratsioon ajukoes oli noortel rottidel ligikaudu 3-kordne võrreldes noorte täiskasvanutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Puudub.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus

Pärast lahustamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 3 ööpäeva jooksul temperatuuril 25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Mitte hoida külmkapis (2 °C...8 °C), sest see võib põhjustada sadestumist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Värvitu I tüüpi klaasviaal, kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, sisaldab 1 g treosulfaani.

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Värvitu I tüüpi klaasviaal, kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, sisaldab 5 g treosulfaani.

Trecondi on saadaval 1 või 5 viaali sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Nagu kõigi tsütotoksiliste ainete puhul, tuleb treosulfaani käsitlemisel rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Ravimpreparaati tohib manustamiskõlblikuks muuta vastava väljaõppe saanud personal. Treosulfaani käsitsemisel tuleb vältida selle sissehingamist ning nahaga või limaskestadega kokkupuutumist (soovitatav on kasutada vastavaid ühekordselt kasutatavaid kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski). Saastunud kehaosi tuleb hoolikalt loputada vee ja seebiga, silmi tuleb loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel, mis on varustatud laminaarse õhuvooluga ja kaetud vedelikku mitteläbilaskva, absorbeeriva ühekordselt kasutatava kattega. Tsütotoksiliste ravimite manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatud vahendite (süstlad, nõelad jms) hävitamisel tuleb olla hoolikas ja rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid. Kõigil süstaldel ja komplektidel tuleb kasutada Luer-lock liitmikke. Rõhu vähendamiseks ja aerosoolide tekke vältimiseks on soovitatav kasutada suure ava läbimõõduga nõelu. Aerosoolide tekke vältimiseks võib kasutada ka õhutusnõela. Rasedad töötajad ei tohi tsütostaatilisi aineid käsitseda.

Juhised treosulfaani manustamiskõlblikuks muutmiseks:

1. Treosulfaan lahustatakse selle algses klaasviaalis. Saadud Treosulfaani lahused võib üle viia suuremasse klaasviaali, polüvinüülkloriidkotti või polüetüleenkotti.
2. Lahustuvusprobleemide vältimiseks tuleb soojendada naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahust, temperatuurini 25 °C...30 °C (mitte üle selle), näiteks vesivannil s.
3. Et treosulfaani pulbri viaali sisepinnalt lahti tuleks, raputage viaali ettevaatlikult. See protseduur on väga tähtis, sest pinnale kinni jäänud pulbri niisutamisel kleepub pulber klompi. Selle lahustamiseks raputage viaali tugevalt .
4. Igas Trecondi viaalis sisalduva 1 g treosulfaani lahustamiseks loksutada 20 ml eelsoojendatud (maksimaalselt 30 °C) naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega. Iga Trecondi viaalis sisalduva 5 g treosulfaani lahustamiseks loksutada 100 ml eelsoojendatud (maksimaalselt 30 °C) naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega.

Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahuse valmistamiseks võib segada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse samas koguses süsteveega.

Manustamiskõlblik lahus sisaldab 50 mg treosulfaani 1 ml kohta ja on väliselt selge, värvitu lahus. Lahuseid, milles on märke sademe tekkimisest, ei tohi kasutada.

Treosulfaan on potentsiaalselt mutageenne ja kantserogeenne. Ravimpreparaadi jäägid ja kõik lahustamiseks ja manustamiseks kasutatavad materjalid tuleb hävitada kasvajakasvatuste ainete suhtes kohaldatavate standardsete protseduuride kohaselt, võttes arvesse ohtlike jäätmete hävitamist reguleerivaid kehtivaid õigusakte.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 viaali)  
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 viaali)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber  
Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber  
Treosulfaan

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1 g treosulfaani.  
Üks viaal sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

1 g  
5 g

1 viaal  
5 viaali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tuleb järgida juhiseid kasvajavastaste ainete ohutuks hävitamiseks.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 viaali)  
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 viaali)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **Viaali etikett**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Treosulfaan

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 1 g treosulfaani.

Üks viaal sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

#### **3. ABIAINED**

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse pulber.

1 g

5 g

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 viaali)  
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 viaal)  
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 viaali)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber**

### **Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber**

Treosulfaan

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Trecondi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trecondi saamist
3. Kuidas Trecondit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trecondit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Trecondi ja milleks seda kasutatakse**

Trecondis toimeainena sisalduv treosulfaan kuulub alküülivate ainete ravimiklassi. Treosulfaani kasutatakse patsientide ettevalmistamisel luuüdi siirdamiseks (vereloome tüvirakkude siirdamine). Treosulfaan hävitab luuüdi rakke ja võimaldab siirdada uusi luuüdi rakke, mille tulemusena toodetakse terveid vererakke.

Trecondit kasutatakse **tüvirakkude siirdamise eelseks raviks** vähiga ja mittepahaloomuliste haigustega täiskasvanutel ning noorukitel ja üle ühe kuu vanustel lastel.

#### **2. Mida on vaja teada enne Trecondi saamist**

##### **Trecondit ei tohi teile manustada**

- kui olete treosulfaani suhtes allergiline;
- kui teil on aktiivne ravimata infektsioon;
- kui teil on raske südame-, kopsu-, maksa- või neeruhaigus;
- kui teil on pärilik DNA reparatsiooni häire, seisund, mis vähendab DNA (sisaldab teie geneetilist teavet) reparatsiooni võimet;
- kui te olete rase või arvate end olevat rase.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Trecondi on rakke hävitav (tsütotoksiline) ravim, mida kasutatakse vererakkude arvu vähendamiseks. See on soovitatava annuse korral soovitud toime. Teile tehakse ravi ajal regulaarselt vereanalüüse teie vererakkude arvu kontrollimiseks, et need liiga madalale ei langeks.

Infektsioonide vältimiseks ja raviks manustatakse teile ravimeid, nt antibiootikume, seenevastaseid või viirusvastaseid ravimeid.

Trecondi võib suurendada tulevikus uue vähi tekkimise ohtu.

Kuna selle ravimi sagedane kõrvaltoime on suu limaskesta põletik, peaksite pöörama tähelepanu piisavale suu hügieenile. Soovitatav on kasutada ennetavaid meetmeid, nagu suuloputusvahendid (nt barjääri

tekitavaid kaitsvaid aineid, mikroobidevastaseid aineid) või suuõõnes jää hoidmine (vähendab verevoolu suu limaskestast ja rakuni jõudvat treosulfaani kogust).

Ravi ajal treosulfaaniga ei tohi te saada elusvaktsiine.

Trecondi võib kutsuda esile menopausi (menstruatsioonide puudumise) sümptomeid.

### **Lapsed ja noorukid**

Alla 4 kuu vanustel imikutel võib väga harva esineda krampihooge. Alla 1 aasta vanustel lastel võib esineda raskemaid hingamisteedega seotud kõrvaltoimeid kui vanematel lastel. Teie last jälgitakse närvide ja hingamishäiretega seotud kõrvaltoimete tunnuste suhtes.

Mähkmeid kandvatel imikutel, väikelastel ja lastel võib tekkida mähkmelööve koos päraku ümbruse (perianaalsete) haavanditega, kuna uriiniga erituv treosulfaan võib nahka kahjustada. Seetõttu tuleb kuni 6...8 tunni jooksul pärast iga selle ravimi annust mähkmeid sageli vahetada.

Treosulfaani kasutamise kohta alla 1 kuu vanustel lastel ei ole piisavalt teavet.

### **Muud ravimid ja Trecondi**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Te ei tohi rasestuda selle ravimi kasutamise ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi. Kui teie või teie partner kasutate seda ravimit, kasutage efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Enne ravi alustamist selle ravimiga peate imetamise lõpetama.

Kui olete mees, keda selle ravimiga ravitakse, ei tohi te eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi.

See ravim võib muuta teid viljatuks ja teil ei pruugi olla võimalik pärast sellega ravimist rasestuda. Kui olete laste saamise pärast mures, peaksite seda enne ravi alustamist arstiga arutama. Mehed peavad küsima enne ravi alustamist nõu sperma säilitamise võimaluse kohta.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada iiveldust, oksendamist ja pearinglust, mis võib kahjustada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sellise mõju korral ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

## **3. Kuidas Trecondit kasutada**

### **Kasutamine täiskasvanutel**

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis fludarabiiniga.

Soovitav annus on 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta (arvutatud teie pikkuse ja kehakaalu põhjal).

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis fludarabiiniga ja enamikul juhtudel ka koos tiotepaga.

Soovitav annus on 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta.

### **Kuidas Trecondit manustatakse**

Seda ravimit manustab teile teie arst. Seda manustatakse tilguti abil (infusioonina) veeni 2 tunni vältel 3 päeva jooksul enne vere tüvirakkude infusiooni.



#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### Tõsised kõrvaltoimed

Treosulfaaniga ravimise või siirdamisprotseduuri kõige tõsisemad kõrvaltoimed on järgmised:

- vererakkude arvu vähenemine, mis on ravimi ettenähtud toime teie ettevalmistamiseks siirdamisinfusiooniks (kõik patsiendid: väga sage)
- bakterite, viiruste ja seente põhjustatud infektsioonid (täiskasvanud: sage; lapsed ja noorukid: väga sage)
- maksaveeni ummistus (täiskasvanud: aeg-ajalt; lapsed ja noorukid: teadmata)
- kopsupõletik (pneumoniit) (täiskasvanud: aeg-ajalt)

Teie arst jälgib regulaarselt teie vererakkude arve ja maksaensüüme nende nähtude avastamiseks ja ravimiseks.

##### Täiskasvanud

Allpool on loetletud kõik muud kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi.

##### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- limaskestapõletik erinevates kehapiirkondades, eelkõige suus (mis võib tekitada haavandeid), kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- väsimus
- vere bilirubiinisalduse tõus (maksa pigment, sageli maksehäirete tunnus)

##### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vereringe infektsioon (sepsis)
- allergilised reaktsioonid
- isu vähenemine
- unehäired (unetus)
- peavalu, pearinglus
- südamerütmi muutused ja häired (löögisagedus ebaregulaarne, liiga kiire või liiga aeglane)
- kõrge või madal vererõhk, õhetus
- hingamisraskus, ninaverejooksud
- suuvalu, mao limaskesta põletik, seedehäire, kõhuvalu, kõhukinnisus, neelamisraskus, söögitoru- või maovalu
- lööve punaste lamedate laikude või nahast kõrgemate kupladega (makulopapuloosne lööve), punased täpid nahal (purpur), nahapunetus (erüteem), jalgade ja käte sündroom (peopesade või jalataldade kipitustunne, tuimus, valulik turse või punetus), sügelus, juuste väljalangemine
- käe või jalavalu, seljavalu, luuvalu, liigesevalu
- neerufunktsiooni järsk langus, veri uriinis
- vedelikupeetus kehas, mis põhjustab turseid (ödeem), palavik, külmavärinad
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus (keha põletikumarker), kehakaalu tõus, kehakaalu langus

##### **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- häired veresuhkru taseme reguleerimisel, sh kõrge või madal veresuhkur
- segasus
- ajuverejooks, käte või jalgade närvihäired, mille sümptomiteks on tuimus, tundlikkuse vähenemine või suurenemine, kipitustunne, kõrvetav valu (perifeerne sensoorne neuropaatia)
- pööratustunne (vertiigo)

- verevalumid
- vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon), kõripõletik, häälepaelte põletik või valu, luksumine
- suuveejooks, paisumistunne, suukuivus
- lööve punaste laikudega, mille keskel on vahel lillad või villilised alad (multiformne erüteem), akne, lööve, nahakuivus
- lihasevalu
- valu kuseteedes
- rindkerevalu, mis ei ole seotud südameprobleemidega; valu
- aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (seda kontrollib teie arst)

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verenakkusest põhjustatud eluohtlik seisund (septiline šokk)
- keemiaravist põhjustatud muu vähk (teine pahaloomuline kasvaja)
- vere happesuse suurenemine
- ajufunktsiooni häire (entsefalopaatia), rahutud, korduvad või tahtmatud liigutused ja kiire kõne (ekstrapüramidaalne häire), minestamine, kipitustunne, torkimistunne või tuimus (paresteesia)
- silmade kuivus
- süda ei pumpa keha vajadusteks piisavalt verd (südamepuudulikkus), südameinfarkt, vedeliku sisaldumine südamepaunas (perikardi efusioon)
- veresoone ummistus (emboolia)
- kõrivalu, hääle kähedus, kõha
- seedetrakti verejooks, jämesoolepõletik, söögitorupõletik, pärapõletik
- ravimitest põhjustatud maksakahjustus, maksa suurenemine
- nahapõletik (dermatiit), nahakoe kärbumine, nahahaavand, naha pronksivärvi pigmentatsioon
- neerupuudulikkus, põiepõletik koos verejooksuga (hemorraagiline tsüstiit), valu urineerimisel (düsuuria)
- vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus (koe- või rakukahjustust näitav aine)

### Lapsed ja noorukid

Allpool on loetletud kõik muud kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- limaskestapõletik, eelkõige suus (haavanditega), kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu
- maksakahjustus
- sügelus, juuste väljalangemine
- palavik
- ühe maksaensüümi (ALAT) aktiivsuse tõus veres

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- kõrivalu, ninaverejooksud
- neelamisraskus, pärapõletik, suuvalu
- nahapunetus ja -koorumine enamikul kehas (eksfoliativne dermatiit), lööve punaste lamedate laikude või nahast kõrgemate kupladega (makulopapuloosne lööve), lööve, nahapunetus (erüteem), kublalad, nahavalu, naha pronksivärvi pigmentatsioon
- külmavärinad
- ühe maksaensüümi (ASAT) aktiivsuse tõus veres, vere bilirubiinisalduse tõus (maksa pigment, sageli maksehäirete tunnus), C-reaktiivse valgu (kehas oleva põletiku näitaja) sisalduse tõus

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- keemiaravist põhjustatud muu vähk (teine pahaloomuline kasvaja)
- vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- vere normaalsest madalam happesus (alkaloos), elektrolüütide ebanormaalne sisaldus veres, vere magneesiumisisalduse vähenemine, söögiisu vähenemine

- krambihood, kipitus- või torkimistunne või tuimus (paresteesia)
- silmade veritsemine, silmade kuivus
- vere leke kapillaaridest (väikestest veresoontest), kõrge vererõhk, madal vererõhk
- kehapiirkondade hapnikuvarustuse vähenemine (hüpoksia), köha
- jämesoolepõletik, seedehäire, pärasoole limaskesta põletik, igemete valu, söögitoru valu, kõhukinnisus
- maksa suurenemine
- nahahaavand, lööve punaste laikudega, mille keskel on vahel lillad või villilised alad (multiformne erüteem), vedelikuga täidetud villidega nahaseisund (bulloosne dermatiit), akne, jalgade ja käte sündroom (peopesade või jalataldade kipitustunne, tuimus, valulik turse või punetus), mähkmelööve haavanditega päraku ümbruse piirkonnas
- käte- või jalavalu
- neerufunktsiooni halvenemine, neerupuudulikkus, põiepõletik (tsüstiit), veri uriinis
- munandite naha punetus, peenise valu
- vedeliku kuhjumine kudedesse, põhjustades näo turset, väsimus, valu
- maksaensüümi (gammaglutamüüli transferaas) aktiivsuse tõus veres

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Trecondit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitustingimusi pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist vt allpool teabest tervishoiutöötajatele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Trecondi sisaldab**

Toimeaine on treosulfaan. See ravim ei sisalda muid koostisaineid.

#### Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

1 pulbriviaal sisaldab 1 g treosulfaani.

#### Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

1 pulbriviaal sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

### **Kuidas Trecondi välja näeb ja pakendi sisu**

Valge kristalliline pulber klaasviaalis kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega.

Trecondi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali (I tüüpi klaasist).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja ja tootja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

E-post: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

**Infoleht on viimati uuendatud <{KK.AAAA}> <{kuu AAAA}>.**

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Nagu kõigi tsütotoksiliste ainete puhul, tuleb treosulfaani käsitlemisel rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Ravimpreparaadi tohib manustamiskõlblikuks muuta vastava väljaõppe saanud personal. Treosulfaani käsitlemisel tuleb vältida selle sissehingamist ning nahaga või limaskestadega kokkupuutumist (soovitav on kasutada vastavaid ühekordselt kasutatavaid kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski). Saastunud kehaosi tuleb hoolikalt loputada vee ja seebiga, silmi tuleb loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel, mis on varustatud laminaarse õhuvooluga ja kaetud vedelikku mitteläbilaskva, absorbeeriva ühekordselt kasutatava kattega. Tsütotoksiliste ravimite manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatud vahendite (süstlad, nõelad jms) hävitamisel tuleb olla hoolikas ja rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid. Kasutage kõigil süstaldel ja komplektidel Luer-lock liitmikke. Rõhu vähendamiseks ja aerosoolide tekke vältimiseks on soovitatav kasutada suure ava läbimõõduga nõelu. Aerosoolide tekke vältimiseks võib kasutada ka õhutusnõela. Rasedad töötajad ei tohi tsütostaatilisi aineid käsitseda.

Juhised treosulfaani manustamiskõlblikuks muutmiseks:

1. Treosulfaan lahustatakse selle algses klaasviaalis. Saadud Treosulfaani lahused võib üle viia suuremasse klaasviaali, polüvinüülkloriidkotti või polüetüleenkotti.
2. Lahustuvusprobleemide vältimiseks soojendage naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahust, temperatuurini 25 °C...30 °C (mitte üle selle), näiteks vesivannil.
3. Et treosulfaani pulber viaali sisepinnalt lahti tuleks, raputage seda ettevaatlikult. See protseduur on väga tähtis, sest pinnale kinni jäänud pulbri niisutamisel kleepub pulber kokku. Sel juhul raputage viaali tugevalt klombi uuesti lahustamiseks.
4. Igas Treondi viaalis sisalduva 1 g treosulfaani lahustamiseks loksutada 20 ml eelsoojendatud (maksimaalselt 30 °C) naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega.  
Igas Treondi viaalis sisalduva 5 g treosulfaani lahustamiseks loksutada, 100 ml eelsoojendatud (maksimaalselt 30 °C) naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega.

Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahuse valmistamiseks võib segada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse samas koguses süsteveega.

### Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus

Manustamiskõlblik lahus sisaldab 50 mg treosulfaani 1 ml kohta ja on väliselt selge, värvitu lahus. Lahuseid, milles on märke sademe tekkimisest, ei tohi kasutada.

Pärast lahustamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 3 ööpäeva jooksul temperatuuril 25 °C.

Kui ravimi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.. Kui ravimit kohe ei kasutata, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Mitte hoida külmkapis (2 °C...8 °C), sest see võib põhjustada sadestumist.

Treosulfaan on potentsiaalselt mutageenne ja kantserogeenne. Ravimpreparaadi jäägid ja kõik lahustamiseks ja manustamiseks kasutatavad materjalid tuleb hävitada kasvajakavastaste ainete suhtes kohaldatavate standardsete protseduuride kohaselt, võttes arvesse ohtlike jäätmete hävitamist reguleerivaid kehtivaid õigusakte.