

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui

Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui

Viename miltelių flakone yra 1 g treosulfano.

Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui

Viename miltelių flakone yra 5 g treosulfano.

Paruošus pagal 6.6 skyriuje pateiktus nurodymus, 1 ml infuzinio tirpalo yra 50 mg treosulfano.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti kristaliniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Treosulfanas kartu su fludarabinu skirtas vartoti kaip paruošiamojo gydymo dalis prieš alogeninių hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją (angl. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) suaugusiems pacientams ir vyresniems nei vieno mėnesio vaikams, sergantiems piktybinėmis ir nepiktybinėmis ligomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Treosulfano vartojimą turi prižiūrėti gydytojas, turintis paruošiamojo gydymo, po kurio taikoma alloHSCT, patirties.

Dozavimas

Suaugusieji, sergantys piktybine liga

Treosulfanas skiriamas kartu su fludarabinu.

Rekomenduojama dozė ir vartojimo grafikas:

- treosulfanas skiriamas 10 g/m^2 kūno paviršiaus plotui (KPP) per parą, kaip dviejų valandų intraveninė infuzija, tris dienas iš eilės (-4, -3, -2 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa treosulfano dozė yra 30 g/m^2 ;
- fludarabinas skiriamas 30 mg/m^2 KPP per parą, kaip 0,5 valandos intraveninė infuzija, penkias dienas iš eilės (-6, -5, -4, -3, -2 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa fludarabino dozė yra 150 mg/m^2 ;
- treosulfaną reikia skirti prieš fludarabiną -4, -3, -2 dienomis (FT₁₀ režimas).

Suaugusieji, sergantys nepiktybine liga

Treosulfanas skiriamas kartu su fludarabinu su tiotepa arba be jos.

Rekomenduojama dozė ir vartojimo grafikas:

- treosulfanas skiriamas 14 g/m² kūno paviršiaus plotui (KPP) per parą, kaip dviejų valandų intraveninė infuzija, tris dienas iš eilės (-6, -5, -4 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa treosulfano dozė yra 42 g/m²;
- fludarabinas skiriamas 30 mg/m² KPP per parą, kaip 0,5 valandos intraveninė infuzija, penkias dienas iš eilės (-7, -6, -5, -4, -3 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa fludarabino dozė yra 150 mg/m²;
- treosulfaną reikia skirti prieš fludarabiną -6, -5, -4 dienomis (FT₁₄ režimas);
- tiotepa skiriama 5 mg/kg du kartus per parą, dvi infuzijos suleidžiamos į veną per 2-4 valandas -2 dieną prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną).

Ypatingos populiacijos

Vyresnių nei 1 mėnesio vaikų populiacija

Treosulfanas skiriamas kartu su fludarabinu, kartu su tiotepa (sustiprintas režimas; FT₁₀₋₁₄TT režimas) arba be tiotepos (FT₁₀₋₁₄ režimas).

Rekomenduojama dozė ir vartojimo grafikas:

- treosulfanas skiriamas 10-14 g/m² kūno paviršiaus plotui (KPP) per parą, kaip dviejų valandų intraveninė infuzija, tris dienas iš eilės (-6, -5, -4 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa treosulfano dozė yra 30-42 g/m²;
- treosulfano dozę reikia pritaikyti pagal paciento KPP (žr. 5.2 skyrių):

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Treosulfano dozė (g/m ²)
<0,4	10,0
nuo ≥0,4 iki <0,9	12,0
≥0,9	14,0

- fludarabinas skiriamas 30 mg/m² KPP per parą, kaip 0,5 valandos intraveninė infuzija, penkias dienas iš eilės (-7, -6, -5, -4, -3 dienomis) prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Visa fludarabino dozė yra 150 mg/m²;
- treosulfaną reikia skirti prieš fludarabiną;
- tiotepa (sustiprintas 5 mg/kg du kartus per parą režimas) skiriama dviem intraveninėmis infuzijomis per 2-4 valandas -2 dieną prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną).

Treosulfano saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 mėnesio amžiaus vaikams dar neištirti.

Senyvi asmenys

Nė vienam senyvų asmenų populiacijos pogrupiui dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia, tačiau pacientams, kuriems yra sunkus funkcijos sutrikimas, treosulfano vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Treosulfanas skirtas leisti į veną kaip dviejų valandų trukmės infuzija.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Ruošiant treosulfaną reikia vengti įkvėpimo ir sąlyčio su oda ar gleivine. Nėščioms sveikatos priežiūros specialistams ruošti citotoksinių vaistinių preparatų negalima.

Siekiant išvengti ekstravazacijos, lašinant į veną reikia laikytis saugumo reikalavimų (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.
- Aktyvi nekontroliuojama užkrečiama liga.
- Sunkus gretutinis širdies, plaučių, kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas.
- Fanconi anemija ir kiti DNR lūžių atstatymo sutrikimai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Gyvos vakcinės skyrimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Gili mielosupresija kartu su pancitopenija yra pageidaujamas terapinis treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo poveikis, pasireiškiantis visiems pacientams. Todėl rekomenduojama dažnai stebėti kraujo ląstelių skaičių, kol atsikurs hematopoetinė sistema. Sunkios neutropenijos fazėmis (neutropenijos trukmės mediana yra 14-17,5 dienos suaugusiesiems ir 20-22 dienos vaikams) infekcijos rizika padidėja. Todėl reikia apsvarstyti profilaktinį arba empirinį antiinfekcinį gydymą (bakterinį, virusinį, grybelinį). Augimo faktorių (G-CSF, GM-CSF), trombocitų ir (arba) raudonųjų kraujo ląstelių palaikymas turi būti skiriamas pagal nurodymus.

Antriniai piktybiniai navikai

Antriniai piktybiniai navikai yra gerai žinoma ilgą laiką išgyvenusių ligonių komplikacija po alloHSCT. Treosulfano įtaka jų atsiradimui nežinoma. Pacientui reikia paaiškinti galimą antro piktybinio naviko atsiradimo riziką. Remiantis žmonių stebėjimo duomenimis, Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) treosulfaną klasifikavo kaip žmogaus kancerogeną.

Mukozitas

Burnos mukozitas (įskaitant didelio laipsnio sunkumą) yra labai dažnas treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo, po kurio skiriamas alloHSCT, nepageidaujamas poveikis (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama mukozito profilaktika (pvz., vietiniai antimikrobiniai vaistiniai preparatai, apsauginės barjerinės medžiagos, ledas ir tinkama burnos higiena).

Vakcinės

Kartu skirti gyvų susilpnintų vakcinų nerekomenduojama.

Vaisingumas

Treosulfanas gali sumažinti vaisingumą. Todėl vyrams, gydomiems treosulfanu, patartina neplanuoti apvaisinimo gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius bei pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą dėl negrįžtamo nevaisingumo galimybės gydant treosulfanu. Ikimenopauzinio amžiaus pacientams dažnai pasireiškia kiaušidžių slopinimas ir amenorėja su menopauzės simptomais (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Traukuliai

Po paruošiamojo gydymo treosulfanu kartu su fludarabinu ar ciklofosfamidu nustatyti pavieniai pirminiu imunodeficitu sergančių kūdikių (≤ 4 mėnesių) traukulių atvejai. Todėl ≤ 4 mėnesių kūdikius

reikia stebėti dėl nepageidaujamų neurologinių reakcijų požymių. Nors negalima įrodyti, kad treosulfanas sukėlė šias nepageidaujamas reakcijas, reikia apsvarstyti profilaktinio gydymo klonazepamu galimybę jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Pacientams vaikams, kuriems buvo taikomas paruošiamasis treosulfanu paremtas gydymas, nustatytas reikšmingas ryšys tarp amžiaus ir toksinio poveikio kvėpavimo takams.

Vaikams, jaunesniems nei vienerių metų (daugiausia sergantiems nepiktybinėmis ligomis, ypač imunodeficitu), dažniau pasireiškė III/IV laipsnio toksinis poveikis kvėpavimo takams, galbūt dėl plaučių infekcijų, jau buvusių prieš pradedant paruošiamąjį gydymą.

Vystyklų dermatitas

Mažiems vaikams gali kilti vystyklų dermatitas dėl treosulfano išsiskyrimo į šlapimą. Todėl 6-8 valandas po kiekvienos treosulfano infuzijos reikia dažnai keisti vystykus.

Ekstravazacija

Treosulfanas laikomas dirginančia medžiaga. Lašinant į veną reikia laikytis saugumo reikalavimų. Jeigu įtariama ekstravazacija, reikia taikyti bendrąsias saugumo priemones. Specifinių patvirtintų rekomenduotinių priemonių nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Didelių dozių chemoterapijos metu sąveikos su treosulfanu nenustatyta.

Išsamūs *in vitro* tyrimai visiškai neatmetė galimos sąveikos tarp didelių treosulfano koncentracijų plazmoje ir CYP3A4, CYP2C19 arba P-glikoproteino (P-gp) substratų. Atlikus fiziologinį farmakokinetikos modeliavimą numatyta silpna (AUC rodiklis $\geq 1,25$ ir < 2) arba vidutinio stiprumo (AUC rodiklis ≥ 2 ir < 5) sąveika su CYP3A4, silpna sąveika su CYP2C19 ir nereikšminga (AUC rodiklis $< 1,25$) sąveika su P-gp. Todėl siauro terapinio lango vaistinių preparatų (pvz., takrolimuzo), kurie yra CYP3A4 arba CYP2C19 substratai, gydymo treosulfanu metu skirti negalima.

Atsižvelgiant į bendrąjį vaistinių preparatų vartojimo laiką ir atitinkamas kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetines savybes (pvz., pusinės eliminacijos laiką), sąveikos galimybę galima sumažinti iki jos nebuvimo (AUC rodiklis $< 1,25$), jeigu visų kartu vartojamų vaistinių preparatų vartojama likus 2 valandoms iki 2 valandų trukmės intraveninės treosulfano infuzijos arba po jos praėjus 8 valandoms.

Treosulfano poveikis fludarabino farmakokinetikai nežinomas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Lytiškai aktyvūs vyrai ir vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius.

Nėštumas

Duomenų apie treosulfano vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Treosulfano negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių)

Žindymas

Nežinoma, ar treosulfanas išsiskiria į motinos pieną. Gydomo treosulfanu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Treosulfanas gali sumažinti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 4.4 skyrių). Vyrams reikia pasitarti dėl spermos krioconservavimo prieš gydymą dėl negrįžtamo nevaisingumo galimybes.

Kaip nustatyta kitoms alkilinančioms paruošiamojo gydymo medžiagoms, treosulfanas gali sukelti kiaušidžių slopinimą ir amenorėją su menopauzės simptomais ikimenopauzinio amžiaus moterims.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Treosulfanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Tikėtina, kad kai kurios nepageidaujamos treosulfano reakcijos, pvz., pykinimas, vėmimas ar galvos svaigimas, gali veikti šias funkcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gili mielosupresija / pancitopenija yra pageidaujamas terapinis paruošiamojo gydymo treosulfanu poveikis, jis pasireiškia visiems pacientams. Kraujo kūnelių skaičius paprastai atsinaujina po HSCT.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (suaugusiesiems / pacientams vaikams) po treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo, po kurio buvo taikoma alloHSCT, bendrai buvo infekcijos (10,1 %/11,6 %), virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas [38,0 %/26,4 %], stomatitas [36,4 %/66,1 %], vėmimas [22,5 %/42,1 %], viduriavimas [14,4 %/33,1 %], pilvo skausmas [9,6 %/17,4 %]), nuovargis (14,4 %/1,7 %), toksinis poveikis kepenims (0,3 %/26,4 %), febrili neutropenija (10,1 %/1,7 %), sumažėjęs apetitas (8,0 %/0,8 %), makulopapulinis išbėrimas (5,2 %/7,4 %), niežėjimas (2,8 %/10,7 %), nuplikimas (1,5 %/9,9 %), karščiavimas (4,1 %/13,2 %), edema (6,2 %/0,8 %), išbėrimas (0,7 %/5,8 %) ir padidėjęs alanintransaminazės (ALT [4,9 %/10,7 %], aspartattransaminazės (AST [4,1 %/6,6 %]) aktyvumas bei bilirubino (17,1 %/6,6 %) kiekis.

Suaugusieji

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau lentelėje nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas 5 klinikiniais tyrimais (kuriuose dalyvavo iš viso 613 pacientų), kuriuose treosulfanas kartu su fludarabinu buvo tiriamas kaip paruošiamasis gydymas prieš alloHSCT suaugusiems pacientams. Treosulfanas buvo skiriamas 10-14 g/m² KPP dozėmis 3 dienas iš eilės.

Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Infekcijos ir infestacijos*	Dažnas Infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės), sepsis ^a Dažnis nežinomas Sepsinis šokas ^c	Dažnas Infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės), sepsis ^a Nežinomas Sepsinis šokas ^c
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Nežinomas Su gydymu susijęs antras piktybinis navikas	Nežinomas Su gydymu susijęs antras piktybinis navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas Mielosupresija, pancitopenija, febrili neutropenija	Labai dažnas Mielosupresija, pancitopenija, febrili neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas Padidėjęs jautrumas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas Sumažėjęs apetitas Nedažnas Gliukozės tolerancijos sutrikimas, įskaitant hiperglikemiją ir hipoglikemiją Nežinomas Acidozė ^b	Dažnas Sumažėjęs apetitas Nedažnas Gliukozės tolerancijos sutrikimas, įskaitant hiperglikemiją ir hipoglikemiją Nežinomas Acidozė ^b
Psichikos sutrikimai	Dažnas Nemiga Nedažnas Sumišimo būseną	Nežinomas Sumišimo būseną
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Galvos skausmas, galvos svaigimas Nedažnas Intrakranijinė hemoragija, periferinė sensorinė neuropatija Nežinomas Encefalopatija, ekstrapiramidinis sutrikimas, sinkopė, parestzija	Nedažnas Galvos skausmas Nežinomas Encefalopatija, intrakranijinė hemoragija, sinkopė, periferinė sensorinė neuropatija
Akių sutrikimai	Nežinomas Akies sausmė	
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas Galvos svaigimas (vertigo)	
Širdies sutrikimai*	Dažnas Širdies aritmija (pvz., prieširdžių virpėjimas, sinusinė aritmija) Nežinomas Širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, eksudatas perikardo ertmėje	Nedažnas Širdies aritmija (pvz., prieširdžių virpėjimas, sinusinė aritmija) Nežinomas Širdies sustojimas, miokardo infarktas

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Hipertenzija, hipotenzija, paraudimas Nedažni Hematoma Nežinomas Embolija	Nedažnas Hipertenzija Nežinomas Embolija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Dusulys, kraujavimas iš nosies Nedažnas Pneumonitas, eksudatas pleuros ertmėje, ryklės ar gerklų uždegimas, burnos ir ryklės skausmas, žagsėjimas Nežinomas Gerklų skausmas, kosulys, disfonija	Nedažnas Dusulys Nežinomas Pneumonitas, eksudatas pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai*	Labai dažnas Stomatitas / mukozitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas Dažnas Burnos skausmas, gastritas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, disfagija, pilvo skausmas, stemplės ar virškinimo trakto skausmas Nedažnas Kraujavimas iš burnos, pilvo pūtimas, burnos sausmė Nežinomas Kraujavimas iš skandžio, neutropeninis kolitas, ezofagitas, analinis uždegimas	Dažnas Stomatitas / mukozitas, viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas Nedažnas Vėmimas, burnos skausmas, disfagija, stemplės ar virškinimo trakto skausmas Nežinomas Kraujavimas iš skrandžio arba burnos, neutropeninis kolitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Nedažnas Okliuzinė kepenų venų liga Nežinomas Toksinis poveikis kepenims, hepatomegalija	Nežinomas Okliuzinė kepenų venų liga, toksinis poveikis kepenims

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Makulopapulinis išbėrimas, rožinis išbėrimas, eritema, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, niežėjimas, alopecija Nedažnas Daugiaformė eritema, akneforminis dermatitas, išbėrimas, sausa oda Nežinomas Odos nekrozė arba opa, dermatitas, odos hiperpigmentacija^d	Nedažnas Makulopapulinis išbėrimas Nežinomas Odos nekrozė, rožinis išbėrimas, eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Galūnės skausmas, nugaros skausmas, kaulų skausmas, artralgija Nedažnas Mialgija	Nežinomas Galūnės skausmas, kaulų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas, hematurija Nedažnas Šlapimo takų skausmas Nežinomas Inkstų nepakankamumas, hemoraginis cistitas^c, dizurija	Nedažnas Ūminis inkstų pažeidimas Nežinomas Hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Asteninės būklės (nuovargis, astenija, letargija) Dažnas Edema, karščiavimas^e, šaltkrėtis Nedažnas Ekstrakardialinis krūtinės skausmas, skausmas	Dažnas Nuovargis Nežinomas Ekstrakardialinis krūtinės skausmas, karščiavimas^e

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Tyrimai	Labai dažnas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Dažnas Padidėjęs transaminazių (ALT/AST) aktyvumas, padidėjęs γGT aktyvumas, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis, sumažėjęs svoris, padidėjęs svoris Nedažnas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje Nežinomas Padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas kraujyje	Dažnas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs transaminazių (ALT/AST) aktyvumas, padidėjęs γGT aktyvumas Nedažnas Padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis Nežinomas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje

* Žr. išsamius skyrius toliau

^a Kliniškai arba mikrobiologiškai dokumentuota infekcija su 3 ar 4 laipsnio neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] $< 1,0 \times 10^9/l$) ir sepsis

^b Acidozė gali būti metansulfoninės rūgšties išsiskyrimo aktyvinant / skaidant treosulfaną plazmoje pasekmė

^c Atvejų aprašymai (> 2) po treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo, gauti iš kitų šaltinių

^d Bronzinė pigmentacija

^e Karščiavimas nesant neutropenijos, kai neutropenija apibrėžiama kaip $ANS < 1,0 \times 10^9/l$

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Bendrosios infekcijos

Bendras infekcijų dažnis buvo 10,1 % (62 iš 613). Jos apima sergamumą bakterinėmis, virusinėmis ir grybelinėmis infekcijomis (50 iš 613; 8,1 %) bei sepsiu bendrai (12 iš 613; 2 %). Dažniausiai pasireiškusioji infekcija buvo plaučių infekcija (10 iš 62 [16,1 %]). Tarp patogenų buvo bakterijos (pvz., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virusai (pvz., citomegalovirusas [CMV], Epšteino-Baro virusas [EBV]) ir grybeliai (pvz., *Candida*). Sepsis bendrai apima sepsį (9 iš 613; 1,5 %), stafilokokinį sepsį (2 iš 613; 0,3 %) ir enterokokinį sepsį (1 iš 613; 0,2 %). Infekcijos dažnis buvo mažiausias pacientams, kurių dozavimo režimas buvo 10 g/m² treosulfano per parą, nuo -4 iki -2 dienos (8,1 %).

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Vienam iš 613 suaugusių pacientų (0,2 %) išsivystė antras piktybinis navikas (krūties vėžys). Kiti tyrėjai pranešė apie dar kelis antro piktybinio naviko atvejus po treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo. Po pacientų, kuriems buvo solidinių navikų, ilgalaikio gydymo įprastomis geriamojo treosulfano dozėmis ūminė mieloidinė leukemija pastebėta 1,4 % iš 553 pacientų.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Kraujo sutrikimai pastebėti 62 iš 613 suaugusių pacientų (10,1 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo febrili neutropenija (10,1 %). Mažiausias dažnis nustatytas taikant 10 g/m² per parą dozavimo režimą nuo -4 iki -2 dienos (4,4 %).

Neutropenijos trukmės mediana (25 %/75 % procentilių) buvo 14 (12, 20) dienų skiriant 10 g/m² treosulfano dozę ir 17,5 (14, 21) dienos skiriant 14 g/m² treosulfano dozę.

Širdies sutrikimai

Širdies sutrikimai pastebėti 21 pacientui (3,4 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo širdies aritmija, pvz., prieširdžių virpėjimas (1,0 %), sinusinė tachikardija (0,8 %), supraventrikulinė tachikardija (0,3 %) ir skilvelių ekstrasistolė (0,3 %). Nustatyti pavieniai širdies sustojimo, širdies nepakankamumo ir miokardo infarkto atvejai. Mažiausias širdies sutrikimų dažnis nustatytas taikant 10 g/m² per parą dozavimo režimą nuo -4 iki -2 dienos (2,6 %).

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai pastebėti 379 pacientams (61,8 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (38,0 %), stomatitas (36,4 %), vėmimas (22,5 %), viduriavimas (14,4 %) ir pilvo skausmas (9,6 %). Mažiausias šių nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas taikant 10 g/m² per parą dozavimo režimą nuo -4 iki -2 dienos (atitinkamai 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % ir 6,7 %).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Bendras okliuzinės kepenų venų ligos (OVL) dažnis buvo 0,8 % (5 iš 613). OVL pasireiškė tik gydant 14 g/m² per parą treosulfano dozėmis. Nė vienas iš šių atvejų nebuvo mirtinas ar pavojingas gyvybei.

Vaikų populiacija

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos dviem klinikiniais tyrimais (iš viso dalyvavo 121 pacientas; amžiaus mediana buvo 7 metai [0-17 metų intervalas]), kuriuose treosulfanas kartu su fludarabinu (ir daugiausiai papildomai su tiotepa) buvo skiriamas kaip paruošiamasis gydymas prieš alloHSCT pacientams vaikams, sergantiems piktybinėmis arba nepiktybinėmis ligomis. Treosulfanas buvo skiriamas 10-14 g/m² KPP dozėmis tris dienas iš eilės.

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas Infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės)	Dažnas Infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Nežinomas Su gydymu susijęs antras piktybinis navikas ^a	Nežinomas Su gydymu susijęs antras piktybinis navikas ^a
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas Mielosupresija, pancitopenija	Labai dažnas Mielosupresija, pancitopenija
	Nežinomas Febrili neutropenija	Nežinomas Febrili neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nežinomas Alkalozė, elektrolitų disbalansas, hipomagnezija, sumažėjęs apetitas	Nežinomas Alkalozė

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Nervų sistemos sutrikimai*	Dažnas Galvos skausmas Nežinomas Traukuliai, parestezija	Nežinomas Parestezija
Akių sutrikimai	Nežinomas Junginės kraujavimas, akies sausmė	
Kraujagyslių sutrikimai	Nežinomas Kapiliarų pralaidumo sindromas, hipertenzija, hipotenzija	Nežinomas Kapiliarų pralaidumo sindromas, hipertenzija, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Burnos ir ryklės skausmas, kraujavimas iš nosies Nežinomas Hipoksija, kosulys	Nežinomas Hipoksija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Stomatitas / mukozitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas Dažnas Disfagija, išangės uždegimas, burnos skausmas Nežinomas Neutropeninis kolitas, dispepsija, proktitas, dantenų skausmas, stemplės skausmas, vidurių užkietėjimas	Labai dažnas Stomatitas / mukozitas Dažnas Disfagija, viduriavimas, pykinimas, vėmimas Nežinomas Neutropeninis kolitas, pilvo skausmas, stemplės skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas Toksinis poveikis kepenims Nežinomas Okliuzinė kepenų venų liga, hepatomegalija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas Niežėjimas, nuplikimas Dažnas Eksfoliacinis dermatitas, makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, eritema, dilgėlinė, odos skausmas, odos hiperpigmentacija ^b Nežinomas Odos opa, daugiaformė eritema, pūslinis dermatitas, akneforminis dermatitas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, vystyklų dermatitas ^a	Dažnas Eksfoliacinis dermatitas, makulopapulinis išbėrimas Nežinomas Eritema

Organų sistemų klasė (OSK)	Visos nepageidaujamos reakcijos / dažnis	3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos / dažnis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nežinomas Skausmas galūnėje	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nežinomas Ūminis inkstų pažeidimas, inkstų nepakankamumas, neinfekcinis cistitas, hematurija	Nežinomas Ūminis inkstų pažeidimas, inkstų nepakankamumas, neinfekcinis cistitas
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	Nežinomas Kapšelio eritema, varpos skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Karščiavimas ^c Dažnas Šaltkrėtis Nežinomas Veido edema, nuovargis, skausmas	
Tyrimai	Labai dažnas Padidėjęs ALT aktyvumas Dažnas Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis Nežinomas Padidėjęs γGT aktyvumas	Dažnas Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Nežinomas Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs γGT aktyvumas, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis

* Žr. išsamius skyrius toliau

^a Atvejų aprašymai (> 1) po treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo, gauti iš kitų šaltinių

^b Bronzinė pigmentacija

^c Karščiavimas nesant neutropenijos, kai neutropenija apibrėžiama kaip $ANS < 1,0 \times 10^9/l$

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos

Bendras infekcijų dažnis 121 pacientams vaikams buvo 11,6 % (14 iš 121), taigi jis buvo panašus į suaugusiųjų. 12-17 metų amžiaus grupės vaikams šis dažnis buvo didesnis (6 iš 39 [15,4 %]), palyginti su jaunesniais vaikais (7 iš 59 [11,9 %]).

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Praėjus maždaug 12 mėnesių po paruošiamojo pjautuvo pavidalo ląstelių anemijos gydymo treosulfanu, vienam vaikui nustatytas vienas antro piktybinio naviko (mielodisplazinio sindromo) atvejis.

Kiti tyrėjai pranešė apie šešis antro piktybinio naviko atvejus po paruošiamojo gydymo treosulfanu. Penkiems pacientams vaikams buvo taikoma alloHSCT pirminiam imunodeficitui, t. y., ligoms su padidėjusia savaiminės neoplazijos rizika, gydyti. Jiems pasireiškė mielodisplazinis sindromas, ūminė limfoblastinė leukemija ir Evingo (Ewing) sarkoma. Vienam pacientui, sergančiam hemofagocitine limfohistiocitoze, pasireiškė antrinė jaunatvinė lėtinė mieloidinė leukemija.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Neutropenijos trukmės mediana (25 %/75 % procentilių) buvo 22 (17, 26) diena pacientams vaikams, sergantiems piktybinėmis ligomis, ir 20 (15, 25) dienos pacientams, sergantiems nepiktybinėmis ligomis.

Nervų sistemos sutrikimai

Vienam iš 121 paciento vaiko nustatyti traukuliai, atsiradę dėl encefalito infekcijos. Tyrėjo inicijuoto tyrimo, atlikto vaikams, kuriems buvo pirminis imunodeficitas, ataskaitoje pateikiami penki traukulių, atsiradusių po kitų treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo režimų, atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pagrindinis toksinis treosulfano poveikis yra gili mieloabliacija ir pancitopenija. Taip pat gali pasireikšti acidozė, toksinis poveikis odai, pykinimas, vėmimas ir gastritas. Jeigu neatlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, rekomenduojama treosulfano dozė būtų tolygi perdozavimui. Treosulfano perdozavimo priešnuodis nežinomas. Reikia atidžiai stebėti hematologinę būklę ir nedelsiant imtis nurodytų palaikomųjų priemonių pagal klinikines indikacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, alkilinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01AB02.

Veikimo mechanizmas

Treosulfanas yra bifunkcinio alkilinančio vaistinio preparato provaistas, citotoksiškai veikiantis hematoopoetines ląsteles pirmtakus. Treosulfano aktyvumas atsiranda dėl savaiminės konversijos į monoepoksido tarpinę medžiagą ir L-diepokсібutaną (žr. 5.2 skyrių). Epoksidadai sudarė deoksiribonukleorūgšties (DNR) alkilato nukleofilinius centrus ir gali sukelti DNR kryžminius saitus, kurie laikomi atsakingais už kamieninių ląstelių nykimą ir antinavikinį poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

Treosulfanas pasižymi plačiu antinavikiniu ir antileukeminiu aktyvumu. Tai buvo įrodyta naudojant persodintas pelių ir žiurkių limfomas / leukemijas, sarkomas ir hepatomas, žmogaus navikų ksenotransplantatus, žmogaus navikų biopatus ir ląstelių linijas.

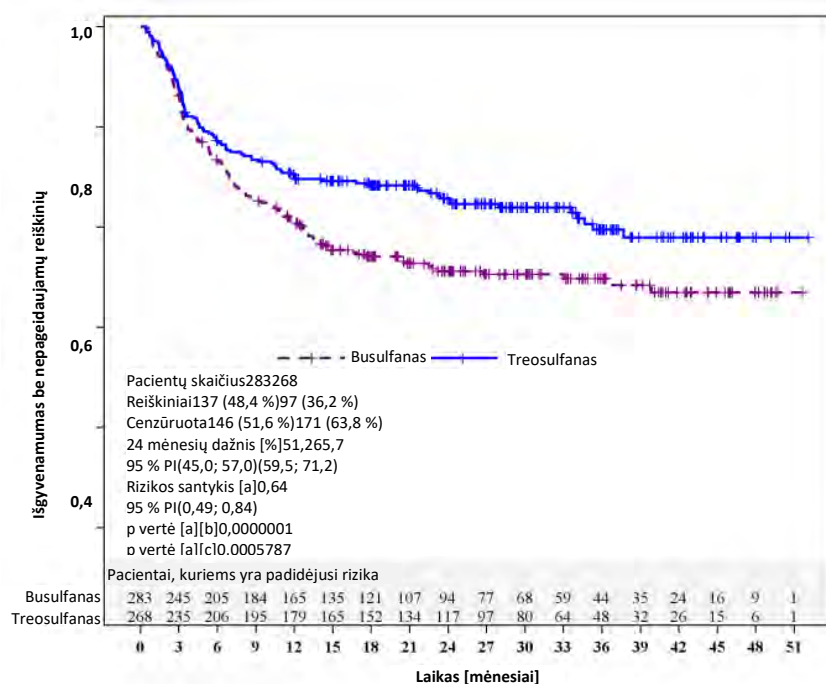
Imunosupresinis treosulfano poveikis aiškinamas toksiniu poveikiu primityvioms ir komituotoms ląstelėms pirmtakams, T ir NK ląstelėms, pirminių ir antrinių limfinių organų ląsteliškumo mažėjimui ir užkirstam poveikiui „citokinų audrai“, kuris būna prieš atsirandant „transplantato prieš šeimininką“ ligai (TPŠL) ir dalyvauja okliuzinės venų ligos patogenezėje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pagrindinio III fazės tyrimo metu suaugusiems pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML) arba mielodisplaziniu sindromu (MDS), kuriems yra padidėjusi gydymo standartiniais paruošiamojo gydymo metodais rizika dėl vyresnio amžiaus (≥ 50 metų) arba komorbidiskumo

(hematopoetinių ląstelių transplantacijos komorbidiškumo indekso [angl. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] balas > 2) atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas paruošiamojo gydymo režimas, kurį sudarė $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ treosulfano kartu su fludarabinu (FT₁₀; n = 268) arba intraveninio busulfano (bendra 6,4 mg/kg dozė) kartu su fludarabinu (FB2; n = 283) režimas, po kurio buvo taikoma alloHSCT. 64 % pacientų sirgo ŪML ir 36 % sirgo MDS. Pacientų amžiaus mediana buvo 60 metų (31-70 metų intervalas), 25 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų. Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be nepageidaujamų reiškinių (IBNR) po 2 metų. Reiškiniai buvo apibrėžiami kaip ligos atkrytis, transplantato nepakankamumas arba mirtis (priklausomai nuo to, kuris bus anksčiau). Ne mažesnis FT₁₀ veiksmingumas, *palyginti* su kontroliniu FB2, buvo statistiškai įrodytas. P vertė 0,0005787 rodo treosulfano pranašumą, palyginti su busulfanu (1 pav.).

1 pav. Išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių įvertinimas Kaplano-Mejerio metodu (visos analizės populiacija)



^a Koreguota pagal donoro tipą kaip veiksnį ir rizikos grupę bei centrą kaip sluoksnius, naudojant Kokso regresijos modelį.

^b Tiriant ne mažesnę treosulfano veiksmingumą, palyginti su busulfanu.

^c Tiriant treosulfano pranašumą, palyginti su busulfanu.

IBNR analizės pagal įvairius iš anksto apibrėžtus pogrupius (donoro rūšis, rizikos grupė, liga, amžiaus grupė, HCT-CI rodiklis, remisijos būklė įtraukimo į tyrimą metu ir įvairūs šių parametrų deriniai) 2 metų laikotarpiu visada buvo palankios treosulfano režimui (FT₁₀ ir FB2 < 1 rizikos santykis [RS]), tik su viena išimtimi (tinkamą giminingą donorą [angl. *matched related donor*, MRD] turinčių pacientų II rizikos grupė, RS 1,18 [95 % PI 0,61, 2,26]). Rezultatai išsamiau pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydomo rezultatai po 24 mėnesių (visos analizės populiacija)

Parametras	Treosulfanas	Busulfanas	Rizikos santykis ^b (95 % PI)	P vertė ^b
Pacientų skaičius	268	283		
Bendras išgyvenamumas ^a ; % (95 % PI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumuliacinis atsinaujinimo / progresavimo dažnis; % (95 % PI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumuliacinis su transplantatu susijusio mirtingumo dažnis; % (95 % PI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Remiantis Kaplano-Mejerio metodu; ^b koreguotas pagal donoro tipą, rizikos grupę ir centrą, naudojant Kokso regresijos modelį				

TPŠL rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Kumuliacinis TPŠL dažnis (visos analizės populiacija)

Parametras	Treosulfanas	Busulfanas	P vertė
Pacientų skaičius	268	283	
Ūmi TPŠL, visų laipsnių; % (95 % PI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Ūmi TPŠL, III/IV laipsnio; % (95 % PI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Lėtinė TPŠL ^a ; % (95 % PI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Išplitusi lėtinė TPŠL ^a ; % (95 % PI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Iki 2 metų po alloHSCT			

Yra nepakankamai informacijos apie treosulfanu paremtą paruošiamąjį gydymą (FT₁₄ režimas ± tiotepa; žr. 4.2 skyrių) suaugusiems pacientams, sergantiems nepiktybinėmis ligomis (NPL). Pagrindinės indikacijos taikyti paruošiamąjį gydymą alloHSCT kartu su treosulfanu suaugusiems pacientams, sergantiems NPL, yra hemoglobino patijimas (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, didžioji talasemija [DT]), pirminis imunodeficitas, hemofagocitinis sutrikimas, imuninės sistemos disreguliavimo sutrikimas ir kaulų čiulpų nepakankamumas.

Vieno tyrimo metu 31 NPL sergantis pacientas buvo gydomas FT₁₄ režimu kartu su antitumocitiniu globulinu. Pacientų amžius buvo nuo 0,4 iki 30,5 metų, 29 % HCT-CI balai buvo > 2. Visiems pacientams buvo atlikta transplantacija, laiko iki neutrofilų prigijimo mediana buvo 21 (intervalas, 12-46) diena. Dvejų metų numatomas bendras išgyvenamumas buvo 90 %. Visiškas atsakas į ligą nustatytas 28 pacientams (90 %), vertinant pagal klinikinius simptomus ir laboratorines analizes (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

Italijos grupė gydė 60 DT sergančių pacientų (amžiaus intervalas 1-37 metai, įskaitant 12 suaugusiųjų), kuriems buvo taikomas FT₁₄ kartu su tiotepa režimas. Visiems pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, išskyrus vieną, kuris mirė +11 dieną; laiko iki neutrofilų ir trombocitų atsikūrimo mediana buvo 20 dienų. Kontrolinio stebėjimo medianai esant 36 mėnesiams (intervalas, 4-73), 5 metų bendra išgyvenamumo tikimybė buvo 93 % (95 % PI 83-97 %). Skirtumo pagal baigtis tarp vaikų ir suaugusiųjų nenustatyta (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473-6).

Retrospektyvus treosulfanu paremtas paruošiamasis gydymas (n = 16), palyginti su paremtu busulfanu (n = 81), suaugusiems pacientams nustatyti gana panašūs išgyvenamumo rodikliai (70,3 ± 15,1 %, palyginti su 69,3 ± 5,5 %), tuo tarpu ūminio TPŠL rizika buvo mažesnė treosulfano grupėje (šansų santykis 0,28; 95 % PI 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Vaikų populiacija

Treosulfanu paremto paruošiamojo gydymo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas 70 pacientų, sergančių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), ŪML, MDS ar jaunatvine mielomonocitine leukemija (JMML), kuriems buvo skirtas paruošiamasis gydymas treosulfanu ir fludarabinu su ($n = 65$) arba be ($n = 5$) tiotepos. Treosulfano dozė buvo pritaikyta pagal paciento KPP ir buvo skiriama 10, 12 arba 14 g/m² kūno paviršiaus plotui per parą, kaip dviejų valandų intraveninė infuzija -6, -5 ir -4 dienomis prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Iš viso 37 pacientai (52,9 %) buvo jaunesni nei 12 metų.

Nė vienas pacientas nepatyrė pirminio transplantato nepakankamumo, tačiau vienam pacientui, sergančiam ŪLL, pasireiškė antrinis transplantato nepakankamumas. Visiško donorinio chimerizmo dažnis buvo 94,2 % (90 % PI 87,2-98,0 %) +28 dienos apsilankymo metu, 91,3 % (90 % PI 83,6-96,1 %) +100 dienos apsilankymo metu ir 91,2 % (90 % PI 82,4-96,5 %) 12 mėnesio apsilankymo metu.

Bendras išgyvenamumas po 24 mėnesių yra 85,7 % (90 % PI 77,1-91,2 %). Iš viso 12 iš 70 pacientų (17,1 %) mirė, 8 pacientai mirė dėl atkryčio / progresavimo ir 4 pacientai mirė dėl su transplantatu susijusių priežasčių. Su transplantatu susijusio mirtingumo iki +100 dienos po HSCT nebuvimas (pirminė vertinamoji baigtis) buvo 98,6 % (90 % PI 93,4-99,9 %). Viena mirtis dėl su transplantacija / gydymu susijusios priežasties buvo iki +100 dienos po HSCT. Su transplantatu susijęs mirtingumas po 24 mėnesių buvo 4,6 % (90 % PI 1,8-11,4 %). Šešiolikai pacientų pasireiškė atkrytis / progresavimas. Kumuliacinis atkryčio / progresavimo dažnis buvo 23,0 % (90 % PI 14,7-31,3 %) +24 mėnesį.

Treosulfanu / fludarabinu ± tiotepa paruošiamojo gydymo veiksmingumas ir saugumas toliau vertintas 51 pacientui, sergančiam nepiktybinėmis ligomis (pirminiu imunodeficitu, hemoglobinopatija, įgimto metabolizmo sutrikimu ir kaulų čiulpų nepakankamumo sindromais). Treosulfano dozė buvo pritaikyta pagal paciento KPP ir buvo skiriama 10, 12 arba 14 g/m² kūno paviršiaus plotui per parą, kaip dviejų valandų intraveninė infuzija -6, -5 ir -4 dienomis prieš kamieninių ląstelių infuziją (0 dieną). Tyrimo metu dozavimo schema buvo pritaikyta pagal skirtingoms dozėms taikomas KPP kategorijas, todėl 2 pacientai buvo gydomi didesne doze, palyginti su pradine dozavimo schema. Penkiasdešimt vertintų pacientų, kuriems buvo taikomas paruošiamasis gydymas busulfanu / fludarabinu ± tiotepa, buvo kontrolės veikliąja medžiaga grupė. Busulfano dozė pritaikyta pagal paciento kūno svorį, ir skirta 3,2-4,8 mg/kg per parą -7, -6, -5 ir -4 dienomis. Daugumai tyrimo tiriamųjų (84 % abiejose grupėse) taikytas sustiprintas tiotepos režimas, skiriant 2 atskiras 5 mg/kg kūno svorio dozes -2 dieną. Dauguma pacientų buvo nuo 28 dienų iki 11 metų amžiaus (88,2 % treosulfano grupėje ir 80 % busulfano grupėje). Šio tyrimo metu atliekant kartotinius tyrimus alfa nebuvo kontroliuojamas. Su transplantatu (gydymu) susijusio mirtingumo iki +100 dienos po HSCT nebuvimas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 100,0 % (90 % PI 94,3 % – 100,0 %) treosulfano grupėje ir 90,0 % (90 % PI 80,1 % – 96,0 %) busulfano grupėje. Bendras išgyvenamumas po 1 metų buvo 96,1 % (90 % PI 88,0 % – 98,8 %) vartojant treosulfaną ir 88,0 % vartojant busulfaną (90 % PI 77,9 % – 93,7 %). Iš viso 2 pacientams (3,9 %) treosulfano grupėje ir 2 pacientams (4,0 %) busulfano grupėje pasireiškė pirminis transplantato nepakankamumas, antrinis transplantato nepakankamumas nustatytas 9 pacientams (18,4 %), kuriems buvo taikomas treosulfanu paremtas paruošiamasis gydymas. Visiško donorinio chimerizmo dažnis grupėse buvo panašus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Treosulfanas yra provaistas, kuris savaime fiziologinėmis sąlygomis (pH 7,4; 37 °C) paverčiamas į monoepoksido tarpinę medžiagą ir L-diepoksibutaną, pusinės eliminacijos laikas yra 2,2 valandos.

Absorbcija

Suleidus į veną, infuzijos pabaigoje pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje. Suaugusiems pacientams po 2 valandų intraveninės 10, 12 ar 14 g/m² treosulfano infuzijos didžiausios koncentracijos plazmoje (vidurkis ± SN) buvo atitinkamai, 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml ir 494 ± 126 µg/ml.

Pasiskirstymas

Treosulfanas greitai pasiskirsto organizme, tačiau jo prasiskverbimas pro kraujo ir smegenų barjerą yra gana mažas (žr. 5.3 skyrių). Pasiskirstymo tūris suaugusiems pacientams yra apie 20-30 litrų. Dozės kaupimosi taikant rekomenduojamą kasdienį gydymą tris dienas iš eilės nepastebėta. Treosulfanas su plazmos baltymais nesijungia.

Biotransformacija

Fiziologinėmis sąlygomis (pH 7,4, temperatūra 37 °C) farmakologiškai neaktyvus treosulfanas savaime (nedalyvaujant fermentams) paverčiamas aktyvia monoepoksido tarpine medžiaga (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutan-3,4-diol-4-metansulfonatas) ir galiausiai L-diepoksibutanu (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2: 3,4-diepoksibutanas).

Treosulfanas neslopina CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ar CYP3A4 vartojant testosterono kaip substrato. Tačiau treosulfanas veikė kaip grįžtamojo poveikio CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitorius vartojant midazolamo kaip substrato. Treosulfanas neslopina substratų pernašos tarp įvairių baltymų nešiklių, išskyrus P-gp ir MATE2, kai koncentracija labai didelė.

Eliminacija

Treosulfano koncentracija plazmoje mažėja eksponentiškai, ją geriausiai apibūdina pirmosios tvarkos eliminacijos procesas, parinkus dviejų kamerų modelį.

Į veną leidžiamo treosulfano (iki 47 g/m²) galutinis pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2\beta}$) yra maždaug 2 valandos. Maždaug 25-40 % nepakitusios treosulfano dozės per 24 valandas išsiskiria su šlapimu, beveik 90 % – per pirmąsias 6 valandas po vartojimo.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ploto po kreive ($AUC_{0-\infty}$), *palyginti* su treosulfano doze, regresijos analizė parodė tiesinę koreliaciją.

Inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumas

Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumu, treosulfano farmakokinetikos tyrimų neatlikta, nes tokiems pacientams paprastai alloHSCT netaikoma. Apie 25-40 % treosulfano išsiskiria su šlapimu, tačiau inkstų funkcijos įtakos treosulfano inkstų klirensui nepastebėta.

Vaikų populiacija

Įprastas dozės skaičiavimas tiesiog pagal KPP sąlygoja reikšmingai didesnę mažą KPP turinčių mažesnių vaikų ir kūdikių, palyginti su paauglių ar suaugusiųjų, ekspoziciją (AUC). Todėl treosulfano dozavimas pacientams vaikams turi būti pritaikytas pagal KPP (žr. 4.2 skyrių), taip visų amžiaus grupių vaikams susidaro panaši treosulfano ekspozicija, atitinkanti 3 x 14 g/m² dozės ekspoziciją suaugusiems.

Vidutinis tariamasis galutinis treosulfano pusinės eliminacijos laikas buvo panašus skirtingose amžiaus grupėse ir svyravo nuo 1,3 iki 1,6 valandos.

FK / FD vertinimas reikšmingo laiko iki prigijimo pokyčio pagal AUC funkciją neparodė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žiurkėms taikant keturių savaitių vidutinės trukmės intraveninį gydymą, nustatyti hematologiniai pakitimai: sumažėjęs leukocitų ir neutrofilinių granulocitų kiekis; sumažėjęs santykinis blužnies ir užkrūčio liaukos svoris esant limfoidinei atrofijai, ir kaulų čiulpų slopinimas. Nustatyta limfohistiocitinė infiltracija skeleto raumenyse ir histopatologiniai pakitimai šlapimo pūslėje.

Hematurijos požymiai dažniausiai buvo pastebėti patinams.

Dėl jo alkilinančio veikimo mechanizmo treosulfanas apibūdinamas kaip genotoksiškas junginys, turintis galimą kancerogeninį poveikį. Specifinių treosulfano toksinio poveikio reprodukcijai ir

vystymuisi tyrimų su gyvūnams neatlikta. Tačiau lėtinio toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu spermatogenezė ir kiaušidžių funkcija buvo reikšmingai paveiktos. Paskelbta literatūros duomenų ataskaita apie treosulfano toksinį poveikį lytiškai nesubrendusių ir subrendusių pelių patinų ir patelių lytinėms liaukoms.

Paskelbti duomenys apie pelių ir žiurkių gydymą L-diepoksibutanu (treosulfano alkilinimo transformacijos produktu) parodė vaisingumo, gimdos ir kiaušidžių bei spermos vystymosi sutrikimus.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Toksiškumo žiurkių jaunikliams tyrimų metu treosulfanas sukėlė nedidelį fizinio vystymosi sulėtėjimą ir šiek tiek uždelstą patelių makšties atsidarymo laiką. Žiurkėms pastebėtas labai mažas treosulfano prasiskverbimas pro kraujotakos ir smegenų barjerą. Treosulfano koncentracija smegenų audiniuose buvo 95 %-98 % mažesnė nei plazmoje. Tačiau nustatyta maždaug 3 kartus didesnė ekspozicija žiurkių jauniklių smegenų audiniuose, palyginti su jaunais suaugusiais gyvūnais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai

Paruoštas infuzinis tirpalas

Paruošus naudojant natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalo, nustatytas cheminis ir fizinis stabilumas 3 dienas 25° C temperatūroje.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent buvo ruošama taip, kad užteršimo mikrobais rizikos nėra. Jei paruoštas vaistas nėra tuoj pat suvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Negalima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), nes gali susidaryti nuosėdų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui

Bespalvis I tipo stiklo flakonas, su guminiu kamščiu ir aliumininio dangteliu, flakone yra 1 g treosulfano.

Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui

Bespalvis I tipo stiklo flakonas, su guminiu kamščiu ir aliumininio dangteliu, flakone yra 5 g treosulfano.

Trecondi tiekiamas pakuotėse, kuriose yra po 1 arba 5 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kaip ir su kitomis citotoksinėmis medžiagomis, ruošiant treosulfaną reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių.

Šį vaistinį preparatą turi ruošti išmokytas personalas. Ruošdami treosulfaną venkite įkvėpimo, sąlyčio su oda ar gleivine (rekomenduojama naudoti tinkamas apsaugines vienkartinės pirštines, apsauginius akinius, chalatus ir kaukes). Užterštas kūno dalis reikia kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu, akis reikia nuplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu. Jei įmanoma, rekomenduojama dirbti ant specialaus saugaus darbatalio, kuriame yra laminarinis srautas, su skysčio nepraleidžiančia, sugeriančia vienkartinę foliją. Citotoksiniams vaistiniams preparatams ruošti naudotas priemonės (švirkštus, adatas ir kt.) tvarkyti reikia atsargiai, imantis atsargumo priemonių. Naudokite Luer-lock jungtis visuose švirkštuose ir rinkiniuose. Slėgiui ir galimam aerozolių susidarymui sumažinti rekomenduojama naudoti didelio vidinio spindžio adatas. Tai galima sumažinti ir naudojant ventiliuojamą adatą.

Nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms ruošti citotoksinių vaistinių preparatų negalima.

Treosulfano ruošimo instrukcija:

1. Treosulfanas ruošiamas gamintojo stiklinėje talpyklėje. Paruošti treosulfano tirpalai gali būti supilti kartu į didesnę stiklinę flakoną, PVC arba PE maišelį.
2. Kad geriau ištirptų, pašildykite tirpiklį, natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalą, iki 25 °C – 30 °C (ne aukštesnės) temperatūros, pvz., naudodami vandens vonelę.
3. Treosulfano miltelius atsargiai pašalinkite nuo flakono vidinio paviršiaus jį pakratydami. Ši procedūra yra labai svarbi, nes drėkstant milteliams, kurie prilimpa prie paviršiaus, susidaro nuosėdos. Jei taip atsitiks, flakoną smarkiai pakratykite, kad vėl ištirpintumėte nuosėdas.
4. Paruoškite kiekvieną Trecondi flakoną, kuriame yra 1 g treosulfano, 20 ml pašildyto (didžiausia temperatūra 30 °C) natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpale jį pakratydami. Paruoškite kiekvieną Trecondi flakoną, kuriame yra 5 g treosulfano, 100 ml pašildyto (didžiausia temperatūra 30 °C) natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpale jį pakratydami.

Natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalui ruošti galima sumaišyti lygiaverčius natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo ir injekcinio vandens kiekius.

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 50 mg treosulfano, tirpalas yra skaidrus, bespalvis. Nenaudokite tirpalo, turinčio nuosėdų požymių.

Treosulfanas turi mutageninį ir galimą kancerogeninį poveikį. Vaistinio preparato likučiai, taip pat visos medžiagos, naudojamos ruošiant ir vartojant, turi būti sunaikintos laikantis standartinių procedūrų reikalavimų, taikomų antinavikiniams vaistiniams preparatams, atsižvelgiant į galiojančius įstatymus, susijusius su pavojingų atliekų šalinimu.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakonas)

EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakonai)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakonas)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakonai)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. birželio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. sausio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui
Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui
treosulfanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 g treosulfano.
Kiekviename flakone yra 5 g treosulfano.

Paruošus, 1 ml tirpalo yra 50 mg treosulfano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.

1 g

5 g

1 flakonas

5 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną paruošus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Reikia laikytis saugaus antinavikinių vaistinių preparatų tvarkymo rekomendacijų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakonas)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakonai)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakonas)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakonai)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Flakono etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui
Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui
treosulfanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 g treosulfano.
Kiekviename flakone yra 5 g treosulfano.

Paruošus, 1 ml tirpalo yra 50 mg treosulfano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.

1 g
5 g

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Leisti į veną paruošus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakonas)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakonai)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakonas)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakonai)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui

Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui

treosulfanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trecondi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Trecondi
3. Kaip vartoti Trecondi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trecondi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trecondi ir kam jis vartojamas

Trecondi sudėtyje yra veikliosios medžiagos treosulfano, kuris priklauso vaistų, vadinamų alkilinančiais vaistais, grupei. Treosulfanas skiriamas pacientams paruošti kaulų čiulpų transplantacijai (hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijai). Treosulfanas sunaikina kaulų čiulpų ląsteles ir leidžia transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles, dėl to susidaro sveikos kraujo ląstelės.

Trecondi skiriamas kaip **gydymas prieš kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją** suaugusiems ir paaugliams bei vaikams, vyresniems nei vieno mėnesio, sergantiems vėžiu bei nevėžiniais susirgimais.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Trecondi

Trecondi Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija treosulfanui;
- jeigu sergate aktyvia, nevaldoma infekcija;
- jeigu sergate sunkia širdies, plaučių, kepenų ar inkstų liga;
- jeigu sergate paveldimu DNR atkūrimo sutrikimu, būkle, mažinančia gebėjimą atkurti DNR (kuri perneša Jūsų genetinę informaciją);
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trecondi yra ląsteles naikinantis (citotoksiškas) vaistas, vartojamas kraujo kūnelių skaičiui mažinti. Taikant rekomenduojamą dozę tai yra pageidaujamas poveikis. Gydymo metu Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar kraujo ląstelių skaičius nėra per mažas.

Siekiant užkirsti kelią infekcijoms ir jas gydyti, Jums bus skiriami vaistai, pvz., antibiotikai, priešgrybeliniai vaistai ar antivirusiniai vaistai.

Trecondi gali padidinti susirgimo kitu vėžiu riziką ateityje.

Kadangi burnos gleivinės uždegimas yra dažnas šalutinis šio vaisto poveikis, turite skirti dėmesio tinkamai burnos higienai. Rekomenduojama naudoti prevencines priemones, pavyzdžiui, burnos skalavimo priemones (pvz., barjerines apsaugines medžiagas, antimikrobines medžiagas) arba dėti ledą burnos ertmėje (mažina kraujotaką į burnos gleivinę ir mažina treosulfano, pasiekiančio ląstelę, kiekį).

Treosulfano vartojimo metu Jūsų negalima skiepyti gyvomis vakcinomis.

Trecondi gali sukelti menopauzės simptomų (menstruacijų nebuvimą).

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 4 mėnesių kūdikiams labai retai gali pasireikšti priepuoliai (traukuliai). Jaunesniems nei 1 metų vaikams gali pasireikšti sunkesnis šalutinis poveikis kvėpavimui nei vyresniems vaikams. Bus stebima, ar Jūsų vaikui nėra šalutinio poveikio nervams ir kvėpavimo sutrikimų.

Kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams, dėjintiems sauskelnes, gali atsirasti aplink išangę pasireiškiantis (perianalinis) išbėrimas su opomis nuo sauskelių, nes į šlapimą išsiskyres treosulfanas gali pažeisti odą. Todėl 6-8 valandas po kiekvienos šio vaisto dozės reikia dažnai keisti vystyklius.

Informacijos apie treosulfano vartojimą jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams nepakanka.

Kiti vaistai ir Trecondi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Gydymo šiuo vaistu metu ir paskui bent 6 mėnesius Jums negalima pastoti. Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą, kai Jums arba Jūsų partneriui skiriamas šis vaistas.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradedant gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti žindymą.

Jeigu esate vyras, gydomas šiuo vaistu, Jums negalima pradėti vaiko gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius.

Šis vaistas gali sukelti nevaisingumą, todėl yra tikimybė, kad po gydymo negalėsite pastoti. Jei planuojate turėti vaikų, prieš gydymą turite tai aptarti su gydytoju. Prieš pradedant gydymą, vyrai turi pasitarti dėl galimybės išsaugoti spermą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti pykinimą, vėmimą ir galvos svaigimą, dėl to gali sumažėti gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiate vaisto poveikį.

3. Kaip vartoti Trecondi

Vartojimas suaugusiems

Šis vaistas skiriamas kartu su fludarabinu.

Rekomenduojama dozė yra 10-14 g/m² kūno paviršiaus ploto (skaičiuojamo pagal Jūsų ūgį ir svorį).

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Šis vaistas vartojamas kartu su fludarabinu ir dažniausiai taip pat kartu su tiotepa. Rekomenduojama dozė yra 10-14 g/m² kūno paviršiaus ploto.

Kaip skiriamas Trecondi

Šį vaistą Jums skirs gydytojas. Jis lašinamas (infuzija) į veną 2 valandas, 3 dienas iki kraujo kamieninių ląstelių infuzijos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Sunkiausias gydymo treosulfanu arba transplantacijos procedūros šalutinis poveikis:

- kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, kuris yra numatomas vaisto poveikis Jus ruošiant transplantato infuzijai (visiems pacientams: labai dažnas);
- infekcijos, kurias sukelia bakterijos, virusai ir grybeliai (suaugusiesiems: dažnas, vaikams ir paaugliams: labai dažnas);
- venos į kepenis blokavimas (suaugusiesiems: nedažnas, vaikams ir paaugliams: dažnis nežinomas);
- plaučių uždegimas (pneumonitas) (suaugusiesiems: nedažnas).

Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kraujo analizę ir kepenų fermentų kiekį, kad aptiktų ir gydytų šiuos reiškinius.

Suaugusiesiems

Visas kitas šalutinis poveikis išvardytas toliau pagal jo pasireiškimo dažnį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas su karščiavimu (febrili neutropenija);
- įvairių kūno dalių gleivinės, ypač burnos, uždegimas (kuris gali sukelti opas), viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- nuovargis;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (kepenų pigmentas, dažnai kepenų veiklos sutrikimų požymis).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujotakos infekcija (sepsis);
- alerginės reakcijos;
- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- širdies ritmo pokyčiai ir sutrikimai (širdies ritmas nereguliarus, per greitas ar per lėtas);
- aukštas arba žemas kraujospūdis, paraudimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas, kraujavimas iš nosies;
- burnos skausmas, skrandžio uždegimas, skrandžio diskomfortas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, pasunkėjęs rijimas, stemplės arba skrandžio skausmas;
- išbėrimas plokščiais arba iškilusiais raudonais guželiais (makulopapulinis išbėrimas), raudonos dėmės ant odos (purpura), odos paraudimas (eritema), rankų ir pėdų sindromas (dėlnai ir pėdos dilgčioja, tirpsta, skausmingai ištinsta ar parausta), niežėjimas, plaukų slinkimas;
- skausmas rankose ar kojose, nugaros skausmas, kaulų skausmas, sąnarių skausmas;
- staigus inkstų veiklos susilpnėjimas, kraujas šlapime;
- skysčio susilaikymas organizme, sukeliantis patinimą (edemą), karščiavimas, šaltkrėtis;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis (uždegimo organizme žymuo), svorio didėjimas, svorio mažėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs cukraus kiekio reguliavimas kraujyje, įskaitant padidėjusį arba sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje;
- sumišimas;
- kraujavimas smegenyse, rankų ar kojų nervų sutrikimai, kurių simptomai yra tirpimas, sumažėjęs arba padidėjęs jautrumas, dilgčiojimas, deginimo skausmas (periferinė sensorinė neuropatija);
- galvos svaigimas (vertigo);
- mėlynės;
- skystis aplink plaučius (eksudatas pleuros ertmėje), gerklės uždegimas, balso aparato uždegimas ar skausmas, žagsėjimas;
- burnos kraujavimas, pykinimo pojūtis, burnos sausmė;
- išbėrimas su raudonomis dėmėmis ir kartais violetinėmis ar pūslėtomis sritimis centre (daugiaformė eritema), aknė, išbėrimas, sausa oda;
- raumenų skausmas;
- šlapimo takų skausmas;
- su širdies sutrikimais nesusijęs krūtinės skausmas, skausmas;
- padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (gydytojas tai patikrins).

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- gyvybei pavojinga būklė po kraujo infekcijos (septinis šokas);
- skirtingų sričių vėžys, kurį sukelia chemoterapinis gydymas (antras piktybinis navikas);
- padidėjęs kraujo rūgštingumas;
- neįprasta galvos smegenų funkcija (encefalopatija), neramūs, pasikartojantys ar nevalingi judesiai ir greitakalbystė (ekstrapiramidinis sutrikimas), alpimas, dilgčiojimo, badymo ar tirpimo pojūtis (parestezija);
- akies sausmė;
- širdis pumpuoja nepakankamai kraujo organizmo poreikiams patenkinti (širdies nepakankamumas), širdies priepuolis, skysčio kaupimasis širdiplėvėje (eksudatas perikardo ertmėje);
- užsikimšusi kraujagyslė (embolija);
- gerklės skausmas, užkimimas, kosulys;
- virškinimo trakto kraujavimas, gaubtinės žarnos uždegimas, stemplės uždegimas, išangės uždegimas;
- vaistų sukelta kepenų pažeida, padidėjusios kepenys;
- odos uždegimas (dermatitas), negyvas odos audinys, odos opa, bronzinė odos pigmentacija;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo pūslės uždegimas su kraujavimu (hemoraginis cistitas), skausmas šlapinantis (dizurija);
- padidėjęs laktatdehidrogenazės (medžiagos, kuri rodo audinių ar ląstelių pažeidimą) aktyvumas kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Visas kitas šalutinis poveikis išvardytas toliau pagal jo pasireiškimo dažnį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- gleivinės uždegimas, ypač burnos srityje (su opomis), viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas;
- kepenų pažeidimas;
- niežėjimas, plaukų slinkimas;
- karščiavimas;
- padidėjęs kepenų fermento (ALT) aktyvumas kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;

- gerklės skausmas, kraujavimas iš nosies;
- pasunkėjęs rijimas, išangės uždegimas, burnos skausmas;
- viso kūno odos paraudimas ir pleiskanojimas (eksfoliacinis dermatitas), išbėrimas plokščiais arba iškilusiais raudonais guzeliais (makulopapulinis išbėrimas), išbėrimas, odos paraudimas (eritema), dilgėlinė, odos skausmas, bronzinė odos pigmentacija;
- šaltkrėtis;
- padidėjęs kepenų fermento (AST) aktyvumas kraujyje ir bilirubino (kepenų pigmento, dažnai rodančio kepenų veiklos sutrikimą) kiekis kraujyje, padidėjęs C reaktyvaus baltymo (uždegimo organizme žymens) kiekis.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- skirtingų sričių vėžys, kurį sukelia chemoterapinis gydymas (antras piktybinis navikas);
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas su karščiavimu (febrili neutropenija);
- mažesnis nei įprasta rūgšties kiekis kraujyje (alkalozė), neįprasta elektrolitų koncentracija kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje, sumažėjęs apetitas;
- traukuliai, dilgčiojimo, badymo ar tirpimo (parestezijos) pojūtis;
- kraujavimas į akį, akies sausmė;
- skysčio nutekėjimas iš kapiliarų (mažų kraujagyslių), aukštas kraujospūdis, žemas kraujospūdis;
- sumažėjęs deguonies tiekimas į kūno dalis (hipoksija), kosulys;
- storosios žarnos uždegimas, skrandžio diskomfortas, tiesiosios žarnos gleivinės uždegimas, dantenų skausmas, stemplės skausmas, vidurių užkietėjimas;
- padidėjusios kepenys;
- odos opa, išbėrimas su raudonomis dėmėmis ir kartais violetinėmis ar pūslelėmis sritimis centre (daugiaformė eritema), skysčiais pripildytos odos pūslelės (pūslinis dermatitas), aknė, rankų ir pėdų sindromas (delnai ir pėdos dilgčioja, tirpsta, skausmingai ištinsta ar parausta), išopėjantis aplink išangę (perianalinis) išbėrimas nuo sauskelnių;
- rankų ar kojų skausmas;
- inkstų veiklos susilpnėjimas, inkstų nepakankamumas, šlapimo pūslės uždegimas (cistitas), kraujas šlapime;
- kapšelio odos paraudimas, varpos skausmas;
- veido patinimą sukeliantis skysčio kaupimasis audiniuose, nuovargis, skausmas;
- padidėjęs kepenų fermento (gama-glutamilttransferazės) kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip vartoti Trecondi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaisto laikymo sąlygos nurodytos toliau pateiktoje informacijoje, skirtoje sveikatos priežiūros specialistams.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trecondi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra treosulfanas. Šio vaisto sudėtyje nėra pagalbinių medžiagų.

Trecondi 1 g milteliai infuziniam tirpalui

1 miltelių flakone yra 1 g treosulfano.

Trecondi 5 g milteliai infuziniam tirpalui

1 miltelių flakone yra 5 g treosulfano.

Paruošus, 1 ml tirpalo yra 50 mg treosulfano.

Trecondi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Balti kristaliniai milteliai tiekiami stikliniame flakone, uždengtame guminiu kamščiu ir aliumininio gaubteliu.

Trecondi tiekiamas pakuotėse po 1 arba 5 flakonus (I tipo stiklo).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vokietija

Tel. +49 4103 8006-0

Faksas +49 4103 8006-100

El. paštas contact@medac.de

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip ir su kitomis citotoksinėmis medžiagomis, ruošiant treosulfaną reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių.

Šį vaistinį preparatą turi ruošti išmokytas personalas. Ruošdami treosulfaną venkite įkvėpimo, sąlyčio su oda ar gleivine (rekomenduojama naudoti tinkamas apsaugines vienkartinės pirštines, apsauginius akinius, chalatus ir kaukes). Užterštas kūno dalis reikia kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu, akis reikia nuplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu. Jei įmanoma, rekomenduojama dirbti ant specialaus saugaus darbatalio, kuriame yra laminarinis srautas, su skysčio nepraleidžiančia, sugeriančia vienkartinę folija. Citotoksiniams vaistiniams preparatams ruošti naudotas priemonės (švirkštus, adatas ir kt.) tvarkyti reikia atsargiai, imantis atsargumo priemonių. Naudokite Luer-lock jungtis visuose švirkštuose ir rinkiniuose. Slėgiui ir galimam aerozolių susidarymui sumažinti rekomenduojama naudoti didelio vidinio spindžio adatas. Tai galima sumažinti ir naudojant ventiliuojamą adatą.

Nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms ruošti citotoksinių vaistinių preparatų negalima.

Treosulfano ruošimo instrukcija:

1. Treosulfanas ruošiamas gamintojo stiklinėje talpyklėje. Paruošti treosulfano tirpalai gali būti supilti kartu į didesnę stiklinę flakoną, PVC arba PE maišelį.
2. Kad geriau ištirptų, pašildykite tirpiklį, natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalą, iki 25 °C – 30 °C (ne aukštesnės) temperatūros, pvz., naudodami vandens vonelę.
3. Treosulfano miltelius atsargiai pašalinkite nuo flakono vidinio paviršiaus jį pakratydami. Ši procedūra yra labai svarbi, nes drėkstantys milteliai, kurie prilimpa prie paviršiaus, sukelia nuosėdų susidarymą. Jei taip atsitiks, flakoną smarkiai pakratykite, kad vėl ištirpintumėte nuosėdas.
4. Paruoškite kiekvieną Trecondi flakoną, kuriame yra 1 g treosulfano, 20 ml pašildyto (didžiausia temperatūra 30 °C) natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpale jį pakratydami.
Paruoškite kiekvieną Trecondi flakoną, kuriame yra 5 g treosulfano, 100 ml pašildyto (didžiausia temperatūra 30 °C) natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpale jį pakratydami.

Natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalui ruošti galima sumaišyti lygiaverčius natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo ir injekcinio vandens kiekius.

Paruoštas infuzinis tirpalas

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 50 mg treosulfano, tirpalas yra skaidrus, bespalvis. Nenaudokite tirpalų, turinčių nuosėdų požymių.

Paruošus naudojant natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalo, nustatytas cheminis ir fizinis stabilumas 3 dienas 25 °C temperatūroje.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent buvo ruošama taip, kad užteršimo mikrobais rizikos nėra. Jei paruoštas vaistas nėra tuoj pat suvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

Paruošto tirpalo negalima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), nes gali susidaryti nuosėdų.

Treosulfanas turi mutageninį ir galimą kancerogeninį poveikį. Vaistinio preparato likučiai, taip pat visos medžiagos, naudojamos ruošiant ir vartojant, turi būti sunaikintos laikantis standartinių procedūrų reikalavimų, taikomų antinavikiniams vaistiniams preparatams, atsižvelgiant į galiojančius įstatymus, susijusius su pavojingų atliekų šalinimu.