

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Viens pulvera flakons satur 1 g treosulfāna (*treosulfan*).

Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Viens pulvera flakons satur 5 g treosulfāna (*treosulfan*).

Kad sagatavots pēc norādījumiem 6.6. apakšpunktā, 1 ml šķīduma infūzijām satur 50 mg treosulfāna.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Treosulfāns kombinācijā ar fludarabīnu paredzēts kā daļa no sagatavojošās ārstēšanas pirms alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloHSCT*) pieaugušiem pacientiem un pediatriskajiem pacientiem no viena mēneša vecuma ar ļaundabīgām un neļaudabīgām slimībām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Treosulfāna ievadīšana jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze sagatavojošajā ārstēšanā pirms *alloHSCT*.

Devas

Pieaugušie ar ļaundabīgu slimību

Treosulfānu lieto kombinācijā ar fludarabīnu.

Ieteicamā deva un ievadīšanas grafiks:

- treosulfāns 10 g/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) dienā divas stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada trīs dienas pēc kārtas (-4., -3., -2. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Treosulfāna kopējā deva ir 30 g/m²;
- fludarabīns 30 mg/m² KVL dienā 0,5 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada piecas dienas pēc kārtas (-6., -5., -4., -3., -2. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Fludarabīna kopējā deva ir 150 mg/m²;
- treosulfāns jāievada pirms fludarabīna -4., -3., -2. dienā (FT₁₀ shēma).

Pieaugušie ar neļaudabīgu slimību

Treosulfānu lieto kombinācijā ar fludarabīnu ar tiotepu vai bez tās.

Ieteicamā deva un ievadīšanas grafiks:

- treosulfāns 14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) dienā divas stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada trīs dienas pēc kārtas (-6., -5., -4. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Treosulfāna kopējā deva ir 42 g/m²;
- fludarabīns 30 mg/m² KVL dienā 0,5 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada piecas dienas pēc kārtas (-7., -6., -5., -4., -3. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Fludarabīna kopējā deva ir 150 mg/m²;
- treosulfāns jāievada pirms fludarabīna -6., -5., -4. dienā (FT₁₄ shēma);
- tiotepa 5 mg/kg divreiz dienā, divu intravenozu infūziju veidā ievada 2–4 stundās -2. dienā pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (vecumā no 1 mēneša)

Treosulfānu lieto kombinācijā ar fludarabīnu un tiotepu (pastiprinātā shēma; FT₁₀₋₁₄TT shēma) vai bez tiotepas (FT₁₀₋₁₄ shēma).

Ieteicamā deva un ievadīšanas grafiks:

- treosulfāns 10–14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) dienā divas stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada trīs dienas pēc kārtas (-6., -5., -4. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Treosulfāna kopējā deva ir 30–42 g/m².

Treosulfāna deva jāpielāgo pacienta KVL, kā norādīts tabulā (skatīt 5.2. apakšpunktu):

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Treosulfāna deva (g/m ²)
< 0,4	10,0
no ≥ 0,4 līdz < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- fludarabīns 30 mg/m² KVL dienā 0,5 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievada piecas dienas pēc kārtas (-7., -6., -5., -4., -3. dienā) pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā). Fludarabīna kopējā deva ir 150 mg/m²;
- treosulfāns jāievada pirms fludarabīna;
- tiotepa (pastiprinātā shēma 5 mg/kg divreiz dienā), ievada 2–4 stundās divu intravenozu infūziju veidā -2. dienā pirms cilmes šūnu infūzijas (0. dienā).

Treosulfāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 mēnesim, līdz šim nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienai gados vecāku cilvēku apakšgrupai deva nav jāpielāgo.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Ja darbības traucējumi ir viegli vai vidēji smagi, deva nav jāpielāgo, taču treosulfāns ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Treosulfāns paredzēts intravenozai lietošanai divas stundas ilgas infūzijas veidā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Rīkojoties ar treosulfānu, jāizvairās no tā ieelpošanas, saskares ar ādu vai gļotādām. Darbinieces–grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

Intravenozajai ievadīšanai jāizmanto drošs paņēmieni, lai izvairītos no ekstravazācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.
- Aktīva nekontrolēta infekcijas slimība.
- Vienlaicīga smaga sirds, plaušu, aknu un nieru mazspēja.
- Fankoni (*Fanconi*) anēmija un citi DNS pārrāvumu atjaunošanās traucējumi.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Dzīvas vakcīnas ievadīšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mielosupresija

Izteikta mielosupresija ar pancitopēniju ir sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu vēlamā terapeitiskā iedarbība, kas vērojama visiem pacientiem. Tāpēc līdz brīdim, kad atjaunojas asinsrades sistēma, ieteicams bieži kontrolēt asins šūnu skaitu.

Smagas neitropēnijas stadiju laikā (neitropēnijas perioda vidējais ilgums ir 14–17,5 dienas pieaugušajiem un 20–22 dienas pediatriiskajiem pacientiem) ir palielināts inficēšanās risks. Tāpēc jāapsver profilaktiska vai empīriskā ārstēšana pret infekcijām (baktēriju, vīrusu, sēnīšu). Atbilstoši indikācijai jāordinē augšanas faktors (G-CSF, GM-CSF), trombocītu un/vai eritrocītu balstterapija.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Sekundāri ļaundabīgi audzēji ir labi zināmas komplikācijas ilgstoši izdzīvojušajiem pēc *alloHSCT*. Nav zināms, cik daudz to rašanos veicina treosulfāns. Pacientam jāizskaidro iespējama risks par otra ļaundabīga audzēja attīstību. Pamatojot ar datiem par cilvēkiem, Starptautiskā Vēža pētniecības aģentūra (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) treosulfānu klasificējusi kā kancerogēnu cilvēkam.

Mukozīts

Ļoti bieža blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu) no sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu (pirms *alloHSCT*) ir mutes mukozīts (arī augstas smaguma pakāpes). Ieteicama mukozīta profilakse (piemēram, vietēji lietojami antibakteriāli līdzekļi, barjeras veida aizsarglīdzekļi, ledus un pienācīga mutes dobuma higiēna).

Vakcīnas

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot dzīvas, novājinātas vakcīnas.

Fertilitāte

Treosulfāns var pasliktināt fertilitāti. Tāpēc vīriešiem, kurus ārstē ar treosulfānu, nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās beigām, bet pirms ārstēšanas ir ieteicams konsultēties par spermas kriokonservāciju, jo pēc terapijas ar treosulfānu ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Pacientēm premenopauzē bieži rodas olnīcu nomākums un amenoreja ar menopauzes simptomiem (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Krampju lēkmes

Pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu kombinācijā ar fludarabīnu vai ciklofosfamīdu saņemti atsevišķi ziņojumi par krampju lēkmēm zīdaiņiem (≤ 4 mēnešus veciem) ar primāriem imūndeficītiem. Tāpēc zīdaiņi ≤ 4 mēnešu vecumam jāuzrauga, vai viņiem nerodas neiroloģisku blakusparādību pazīmes. Lai gan nevar pierādīt, ka tās izraisīja treosulfāns, bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, varētu apsvērt profilaksi ar klonazepāmu.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Pediatriskajiem pacientiem, kam piemēroja sagatavojošo ārstēšanu ar treosulfānu, bija nozīmīga saistība starp vecumu un elpošanas sistēmas toksicitāti.

III/IV pakāpes elpošanas sistēmas toksicitāte vairāk attīstījās bērniem, kas jaunāki par vienu gadu (galvenokārt neļaudabīgu slimību, īpaši imūndeficītu pacientiem), iespējams, plaušu infekciju dēļ, kas bija jau pirms sagatavojošās ārstēšanas sākuma.

Autiņu dermatīts

Maziem bērniem var rasties autiņu dermatīts, jo treosulfāns izdalās urīnā. Tāpēc autiņi 6–8 stundas pēc katras treosulfāna infūzijas jāmaina bieži.

Ekstravazācija

Treosulfāns ir uzskatāms par kairinātāju. Intravenozai ievadīšanai jāizmanto drošs paņēmieni. Ja ir aizdomas par ekstravazāciju, jāveic vispārēji drošuma pasākumi. Neviena īpaša pasākums nav pierādīts kā ieteicamāks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lielu devu ķīmijterapijā treosulfāna mijiedarbību nenovēroja.

Detalizētos pētījumos *in vitro* netika pavisam izslēgta treosulfāna lielas koncentrācijas plazmā iespējamā mijiedarbība ar CYP3A4, CYP2C19 vai P-glikoproteīna (P-gp) substrātiem. Fizioloģiski pamatota farmakokinētikas modelēšana paredzēja vāju (AUC attiecība $\geq 1,25$ un < 2) līdz mērenu (AUC attiecība ≥ 2 un < 5) mijiedarbību ar CYP3A4, vāju mijiedarbību ar CYP2C19 un nenozīmīgu (AUC attiecība $< 1,25$) mijiedarbību ar P-gp. Tāpēc ārstēšanas ar treosulfānu laikā nedrīkst lietot zāles ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, dioksīnu), kas ir CYP3A4 vai CYP2C19 substrāti. Ņemot vērā vispārējo terapiju ilgumu un attiecīgās vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiskās īpašības (t.i., eliminācijas pusperiodu), mijiedarbības potenciālu var samazināt līdz līmenim “nav mijiedarbības” (AUC attiecība $< 1,25$), ja visas vienlaicīgi lietotās zāles tiek lietotas 2 stundas pirms vai 8 stundas pēc 2 stundu ilgās treosulfāna intravenozas infūzijas.

Treosulfāna ietekme uz fludarabīna farmakokinētiku nav zināma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Gan vīriešiem, gan sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņiem ir dzimumdzīve, ārstēšanās laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas kursa jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par treosulfāna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Treosulfāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai treosulfāns izdalās cilvēka pienā. Periodā, kad ārstējas ar treosulfānu, barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Treosulfāns varētu pasliktināt fertilitāti vīriešiem un sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vīriešiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservāciju, jo ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Kā zināms par citiem sagatavojošiem alkilējošiem līdzekļiem, sievietēm premenopauzē treosulfāns var izraisīt olnīcu nomākumu un amenoreju ar menopauzes simptomiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Treosulfāns mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējams, ka dažas treosulfāna izraisītas blakusparādības, piemēram, slikta dūša, vemšana vai reibonis, varētu ietekmēt šīs darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Izteikta mielosupresija/pancitopēnija ir sagatavojošās ārstēšanas vēlamā terapeitiskā iedarbība, un tā vērojama visiem pacientiem. Pēc HSCT asins šūnu skaits parasti atjaunojas.

Visbiežāk novērotās blakusparādības (pieaugušajiem/pediatrikajiem pacientiem) pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu (pirms *alloHSCT*) ir, piemēram, kopējās infekcijas (10,1 %/11,6 %), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (slikta dūša [38,0 %/26,4 %], stomatīts [36,4 %/66,1 %], vemšana [22,5 %/42,1 %], caureja [14,4 %/33,1 %], sāpes vēderā [9,6 %/17,4 %]), nogurums (14,4 %/1,7 %), hepatotoksicitāte (0,3 %/26,4 %), febrila neitropēnija (10,1 %/1,7 %), samazināta ēstgriba (8,0 %/0,8 %), makulopapulāri izsitumi (5,2 %/7,4 %), nieze (2,8 %/10,7 %), alopecija (1,5 %/9,9 %), drudzis (4,1 %/13,2 %), tūska (6,2 %/0,8 %), izsitumi (0,7 %/5,8 %) un alanīnaminotransferāzes (AlAT [4,9 %/10,7 %]), aspartātaminotransferāzes (AsAT [4,1 %/6,6 %]) un bilirubīna (17,1 %/6,6 %) līmeņa paaugstināšanās.

Pieaugušie

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nākamajā tabulā norādīto nevēlamo blakusparādību biežums iegūts no 5 klīniskajiem pētījumiem (kopumā tajos piedalījās 613 pacienti), kur treosulfāna lietošanu kombinācijā ar fludarabīnu pētīja kā sagatavojošo ārstēšanu pirms *alloHSCT* pieaugušiem pacientiem. Treosulfānu 3 dienas pēc kārtas ievadīja devu intervālā 10–14 g/m² KVL.

Nevēlamās blakusparādības tabulā sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un attīstības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā

sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas*	Bieži Infekcijas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu), sepse ^a Nav zināms Septisks šoks ^c	Bieži Infekcijas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu), sepse ^a Nav zināms Septisks šoks ^c
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Nav zināms Ar ārstēšanu saistīts otrs ļaundabīgs audzējs	Nav zināms Ar ārstēšanu saistīts otrs ļaundabīgs audzējs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži Mielosupresija, pancitopēnija, febrila neitropēnija	Ļoti bieži Mielosupresija, pancitopēnija, febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži Paaugstināta jutība	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži Ēstgribas pasliktināšanās Retāk Traucēta glikozes tolerance, tostarp hiperglikēmija un hipoglikēmija Nav zināms Acidoze ^b	Bieži Ēstgribas pasliktināšanās Retāk Traucēta glikozes tolerance, tostarp hiperglikēmija un hipoglikēmija Nav zināms Acidoze ^b
Psihiskie traucējumi	Bieži Bezmiegs Retāk Apjukuma stāvoklis	Nav zināms Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Galvassāpes, reibonis Retāk Intrakraniāla asiņošana, perifēriska sensoriska neiropātija Nav zināms Encefalopātija, ekstrapiramidāls traucējums, sinkope, parestēzija	Retāk Galvassāpes Nav zināms Encefalopātija, intrakraniāla asiņošana, sinkope, perifēriska sensoriska neiropātija
Acu bojājumi	Nav zināms Sausas acis	
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk Vertigo	

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži Sirds aritmijas (piemēram, priekškambaru mirdzēšana, sinusa aritmija) Nav zināms Sirdsdarbības apstāšanās, sirds mazspēja, miokarda infarkts, perikardiāls izsvīdums	Retāk Sirds aritmijas (piemēram, priekškambaru mirdzēšana, sinusa aritmija) Nav zināms Sirdsdarbības apstāšanās, miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Hipertensija, hipotensija, pietvīkums Retāk Hematoma Nav zināms Embolija	Retāk Hipertensija Nav zināms Embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Aizdusa, deguna asiņošana Retāk Pneimonīts, šķidrums pleiras dobumā, rīkles vai balsenes iekaisums, orofaringeālas sāpes, žagas Nav zināms Sāpes balsenē, klepus, disfonija	Retāk Aizdusa Nav zināms Pneimonīts, šķidrums pleiras dobumā, rīkles iekaisums, deguna asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi*	Ļoti bieži Stomatīts/mukozīts, caureja, slikta dūša, vemšana Bieži Sāpes mutē, gastrīts, dispepsija, aizcietējums, disfāģija, sāpes vēderā, sāpes barības vadā vai kuņģa-zarnu traktā Retāk Asiņošana mutē, vēdera uzpūšanās, sausa mute Nav zināms Asiņošana kuņģī, neitropēniskais kolīts, ezofagīts, tūpļa iekaisums	Bieži Stomatīts/mukozīts, caureja, slikta dūša, sāpes vēderā Retāk Vemšana, sāpes mutē, disfāģija, sāpes barības vadā vai kuņģa-zarnu traktā Nav zināms Asiņošana kuņģī vai mutē, neitropēniskais kolīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi*	Retāk Aknu vēnu oklūzija Nav zināms Hepatotoksicitāte, hepatomegālija	Nav zināms Aknu vēnu oklūzija, hepatotoksicitāte

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Makulopapulāri izsitumi, purpura, eritēma, plaukstu–pēdu eritrodizestēzijas sindroms, nieze, alopecija Retāk Daudzformu eritēma, aknes veida dermatīts, izsitumi, sausa āda Nav zināms Ādas nekroze vai čūla, dermatīts, ādas hiperpigmentācija^d	Retāk Makulopapulāri izsitumi Nav zināms Ādas nekroze, purpura, eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Sāpes ekstremitātē, sāpes mugurā, sāpes kaulos, artralģija Retāk Mialģija	Nav zināms Sāpes ekstremitātē, sāpes kaulos
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Akūts nieru bojājums, hematūrija Retāk Urīnceļu sāpes Nav zināms Nieru mazspēja, hemorāģisks cistīts^c, dizūrija	Retāk Akūts nieru bojājums Nav zināms Hematūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Astēniski stāvokļi (nogurums, astēnija, letarģija) Bieži Tūska, drudzis^e, drebuļi Retāk Nekardiālas sāpes krūškurvī, sāpes	Bieži Nogurums Nav zināms Nekardiālas sāpes krūškurvī, drudzis^e

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Izmeklējumi	Ļoti bieži Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Bieži Transamināžu (AlAT/AsAT) līmeņa paaugstināšanās, γGT līmeņa paaugstināšanās, C reaktīvā olbaltuma līmeņa paaugstināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās Retāk Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs Nav zināms Laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa paaugstināšanās asinīs	Bieži Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, transamināžu (AlAT/AsAT) līmeņa paaugstināšanās, γGT līmeņa paaugstināšanās Retāk C reaktīvā olbaltuma līmeņa paaugstināšanās Nav zināms Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Plašāku informāciju skatīt nākamajās sadaļās.

^a Klīniski vai mikrobioloģiski dokumentēta infekcija ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANS] < 1,0 x 10⁹/l) un sepse.

^b Acidozes iemesls varētu būt metānsulfoskābes izdalīšanās, treosulfānam aktivējoties/sašķēloties plazmā.

^c Ziņojumi par gadījumiem (> 2) pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu iegūti no citiem avotiem.

^d Bronzas veida pigmentācija.

^e Drudzis, ja nav neitropēnijas, un neitropēnija definēta kā ANS < 1,0 x 10⁹/l.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas kopumā

Infekciju vispārējā sastopamība bija 10,1 % (62/613). Tas ietver bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (50/613; 8,1 %), kā arī kopējo sepses gadījumu (12/613; 2 %) sastopamību. Visbiežākais infekcijas veids bija plaušu infekcija (10/62 [16,1 %]). Patogēni bija šādi: baktērijas (piemēram, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), vīrusi (piemēram, citomegalovīruss [CMV], Epšteina–Barras [Epstein-Barr] vīruss [EBV]), kā arī sēnītes (piemēram, kandida). Kopējie sepses gadījumi ietvēra sepsi (9/613; 1,5 %), stafilokoku sepsi (2/613; 0,3 %) un enterokoku sepsi (1/613; 0,2 %). Visretāk infekcijas radās pacientiem, kuru ārstēšanā devu shēma bija 10 g/m² treosulfāna dienā no -4. līdz -2. dienai (8,1 %).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Vienam no 613 pieaugušiem pacientiem (0,2 %) attīstījās otrs ļaundabīgs audzējs (krūts vēzis). Citi pētnieki ziņojuši par vēl dažiem otra ļaundabīga audzēja gadījumiem pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu. Pēc ilgstošas ārstēšanas ar iekšķīgi lietojama treosulfāna standarta devām pacientiem ar norobežotiem audzējiem novēroja akūtu mieloleikozi — 1,4 % no 553 pacientiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Asins slimības novēroja 62 no 613 pieaugušiem pacientiem (10,1 %). Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija febrila neitropēnija (10,1 %). Vismazākā sastopamība bija devu režīmā 10 g/m² dienā no -4. līdz -2. dienai (4,4 %).

Neitropēnijas ilguma mediāna (25 %/75 % procentiles) bija 14 (12; 20) dienas, lietojot treosulfāna devu 10 g/m², un 17,5 (14; 21) dienas, lietojot treosulfāna devu 14 g/m².

Sirds funkcijas traucējumi

Sirds funkcijas traucējumus novēroja 21 pacientiem (3,4 %). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija sirds aritmijas, piemēram, priekškambaru mirdzēšana (1,0 %), sinusa tahikardija (0,8 %), supraventrikulāra tahikardija (0,3 %) un kambaru ekstrasistoles (0,3 %). Atsevišķos gadījumos novēroja sirdsdarbības apstāšanos, sirds mazspēju un miokarda infarktu. Visretāk sirds funkcijas traucējumi radās devu režīmā 10 g/m² dienā no -4. līdz -2. dienai (2,6 %).

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumus novēroja 379 pacientiem (61,8 %). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (38,0 %), stomatīts (36,4 %), vemšana (22,5 %), caureja (14,4 %) un sāpes vēderā (9,6 %). Visretāk šīs nevēlamās blakusparādības radās, ja devu režīms bija 10 g/m² dienā no -4. līdz -2. dienai (attiecīgi 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % un 6,7 %).

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Aknu vēnu oklūzijas (*veno-occlusive liver disease, VOD*) vispārējā sastopamība bija 0,8 % (5/613). VOD radās tikai tad, ja devu režīms bija 14 g/m² treosulfāna dienā. Nevienā gadījumā iznākums nebija letāls vai dzīvībai bīstams.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nākamajā tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības iegūtas no diviem klīniskajiem pētījumiem (kopumā tajos piedalījās 121 pacienti; vecuma mediāna 7 gadi [intervāls 0–17 gadi]), kur treosulfānu kombinācijā ar fludarabīnu (un lielākoties papildus lietojot tiotepu) ievadīja kā sagatavojošo ārstēšanu pirms *alloHSCT* pediatriskiem pacientiem ar ļaundabīgām vai neļaudabīgām slimībām. Treosulfānu trīs dienas pēc kārtas ievadīja devu intervālā 10–14 g/m² KVL.

Nevēlamās blakusparādības tabulā sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un attīstības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži Infekcijas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu)	Bieži Infekcijas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Nav zināms Ar ārstēšanu saistīts otrs ļaundabīgs audzējs ^a	Nav zināms Ar ārstēšanu saistīts otrs ļaundabīgs audzējs ^a

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži Mielosupresija, pancitopēnija Nav zināms Febrila neitropēnija	Ļoti bieži Mielosupresija, pancitopēnija Nav zināms Febrila neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināmi Alkaloze, elektrolītu līdzsvara traucējumi, hipomagnēmija, samazināta ēstgriba	Nav zināmi Alkaloze
Nervu sistēmas traucējumi*	Bieži Galvassāpes Nav zināms Krampju lēkme, parestēzija	Nav zināms Parestēzija
Acu bojājumi	Nav zināms Asinsizplūdums konjunktīvā, sausas acis	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināms Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, hipertensija, hipotensija	Nav zināms Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, hipertensija, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Orofaringeālas sāpes, deguna asiņošana Nav zināms Hipoksija, klepus	Nav zināms Hipoksija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Stomatīts/mukozīts, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā Bieži Disfāģija, tūpļa iekaisums, sāpes mutē Nav zināms Neitropēnisks kolīts, dispepsija, proktīts, sāpes smaganās, sāpes barības vadā, aizcietējums	Ļoti bieži Stomatīts/mukozīts Bieži Disfāģija, caureja, slikta dūša, vemšana Nav zināms Neitropēnisks kolīts, sāpes vēderā, sāpes barības vadā
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Hepatotoksicitāte Nav zināms Aknu vēnu oklūzija, hepatomegālija	

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Visas nevēlamās blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības/biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži Nieze, alopecija Bieži Eksfoliatīvs dermatīts, makulopapulāri izsitumi, izsitumi, eritēma, nātrene, sāpes ādā, ādas hiperpigmentācija^b Nav zināms Ādas čūla, daudzformu eritēma, bullozs dermatīts, aknes veida dermatīts, plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, autiņu dermatīts^a	Bieži Eksfoliatīvs dermatīts, makulopapulāri izsitumi Nav zināms Eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Nav zināms Sāpes ekstremitātē	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nav zināms Akūts nieru bojājums, nieru mazspēja, neinfekciозs cistīts, hematūrija	Nav zināms Akūts nieru bojājums, nieru mazspēja, neinfekciозs cistīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināms Sēklinieku maisiņa eritēma, sāpes dzimumlocekļī	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži Drudzis^c Bieži Drebuļi Nav zināms Sejas tūska, nogurums, sāpes	
Izmeklējumi	Ļoti bieži ALAT līmeņa paaugstināšanās Bieži AsAT līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, C reaktīvā olbaltuma līmeņa paaugstināšanās Nav zināms γGT līmeņa paaugstināšanās	Bieži ALAT līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Nav zināms AsAT līmeņa paaugstināšanās, γGT līmeņa paaugstināšanās, C reaktīvā olbaltuma līmeņa paaugstināšanās

* Plašāku informāciju skatīt nākamajās sadaļās.

^a Ziņojumi par gadījumiem (> 1) pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu iegūti no citiem avotiem.

^b Bronzas veida pigmentācija.

^c Drudzis, ja nav neitropēnijas, un neitropēnija definēta kā ANS < 1,0 x 10⁹/l.

Infekcijas

Infekciju vispārējā sastopamība 121 pediatriiskajam pacientam bija 11,6 % (14/121), tātad tā ir salīdzināma ar pieaugušajiem novēroto. Pediatriiskajā vecuma grupā 12–17 gadi (6/39 [15,4 %]) tās bija biežāk nekā jaunākiem bērniem (7/59 [11,9 %]).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Ziņots par vienu otrā ļaundabīgā audzēja (mielodisplastiskais sindroms) gadījumu bērnam, apmēram 12 mēnešus pēc sagatavojošās ārstēšanas shēmas ar treosulfānu sirpjveida šūnu anēmijas ārstēšanai. Citi pētnieki ziņoja par sešiem otra ļaundabīga audzēja gadījumiem pēc sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu. Primāros imūndeficītus, t. i., slimības, kuru gadījumā *per se* ir palielināts risks neoplāziju attīstībai, pieciem pediatriiskajiem pacientiem ārstēja ar *alloHSCT*. Viņiem attīstījās mielodisplastiskais sindroms, akūta limfoblastiska leikozē un Jūinga sarkoma. Vienam pacientam ar hemofagocītisku limfohistiocitozi attīstījās sekundāra juvenīla hroniska mieloleikozē.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Neitropēnijas ilguma mediāna (25 %/75 % procentiles) bija 22 dienas (17; 26) pediatriiskajiem pacientiem ar ļaundabīgām slimībām un 20 dienas (15; 25) pacientiem ar neļaudabīgām slimībām.

Nervu sistēmas traucējumi

Ziņots par krampju lēkmi saistībā ar encefalīta infekciju vienam no 121 pediatriiskā pacienta. Ziņojumā no pētnieka ierosināta pētījuma, ko veica bērniem ar primāriem imūndeficītiem, norādīti pieci krampju lēkmju gadījumi, kuri radās pēc citām sagatavojošās ārstēšanas shēmām ar treosulfānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Treosulfāna galvenā toksiskā iedarbība ir izteikta mieloablācija un pancitopēnija. Var rasties arī acidoze, ādas toksicitāte, slikta dūša, vemšana un gastrīts. Ja neveiktu asinsrades cilmes šūnu transplantāciju, treosulfāna ieteicamā deva radītu pārdozēšanu. Īpašs antidots pret treosulfāna pārdozēšanu nav zināms. Rūpīgi jākontrolē hematoloģiskais stāvoklis un atbilstoši medicīniskajām indikācijām jāsāk spēcīgi balstterapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01AB02

Darbības mehānisms

Treosulfāns ir bifunkcionāla alkilējošā līdzekļa priekšzāles ar citotoksisku darbību pret asinsrades prekursoru šūnām. Treosulfāna darbību izraisa spontāna pārvēršanās par monoepoksīda starpproduktu un L-diepoksibutānu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Epoksīdi veidoja dezoksiribonukleīnskābes (DNS) alkilātu nukleofiliskos centrus un spēj izraisīt DNS šķērssaites, kas uzskatāmas kā atbildīgās par cilmes šūnu noārdīšanu un pretaudzēju iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Treosulfānam ir plaša pretaudzēju un pretleikēmijas iedarbība. Tā pierādīta pret transplantētām peļu un žurku limfomām/leikozēm, sarkomām un hepatomām, cilvēka audzēja ksenotransplantātiem, cilvēka audzēja biopsijām un šūnu līnijām.

Treosulfāna imūnsupresīvā iedarbība attiecināma uz tā toksicitāti pret primitīvām un komitētām cilmes šūnām, T un NK šūnām, primāro un sekundāro limfātisko orgānu celularitātes samazināšanos un preventīvu ietekmi uz “citokīnu vētru”, kas ir pirms transplantāta reakcijas pret saimnieku (*Graft-versus-Host-Disease*, *GvHD*) attīstīšanās un ir iesaistīta aknu vēnu oklūzijas patoģenēzē.

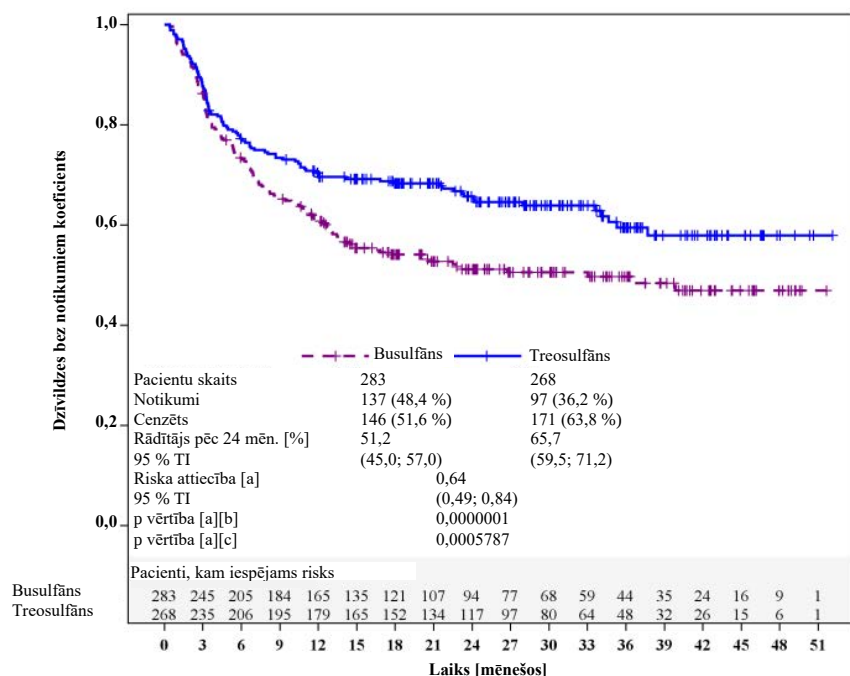
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pivotālajā III fāzes pētījumā pieaugušus pacientus ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastisku sindromu (MDS), kuriem lielāka vecuma (≥ 50 gadi) vai blakusslimību (asinsrades šūnu transplantācijas blakusslimības rādītāja [*haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, *HCT-CI*] punktu skaits > 2) dēļ ir paaugstināts risks standarta sagatavojošās ārstēšanas veidiem, nejaušināti iedalīja šādās grupās: sagatavojošā shēma ar $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ treosulfāna kombinācijā ar fludarabīnu (FT₁₀; $n = 268$) vai shēma ar intravenozi ievadāmu busulfānu (kopējā deva $6,4 \text{ mg/kg}$) kombinācijā ar fludarabīnu (FB2; $n = 283$) pirms *alloHSCT*. 64 % pacientu bija AML, bet 36 % bija MDS. Pacientu vecuma mediāna bija 60 gadi (intervāls 31–70 gadi); 25 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem.

Šā pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival*, *EFS*) pēc 2 gadiem. Notikumus definēja kā slimības recidīvu, transplantācijas neveiksmi vai nāvi (agrāko no notikumiem). FT₁₀ līdzvērtīgums salīdzinājumā ar atsauci FB2 pierādīts statistiski.

P vērtība 0,0005787 norāda uz treosulfāna pārākumu, salīdzinot ar busulfānu (1. attēls).

1. attēls. Dzīvildzes bez notikumiem Kaplana-Meijera (Kaplan-Meier) aprēķini (pilnās analīzes kopa)



^a Pielāgots donora veidam kā faktors, bet riska grupai un centram kā grupas, izmantojot Koksas (*Cox*) regresijas modeli.

^b Treosulfāns līdzvērtīguma pārbaudei salīdzināts ar busulfānu.

^c Treosulfāns pārākuma pārbaudei salīdzināts ar busulfānu.

Rezultāti EFS analīzei pēc 2 gadiem atšķirīgām iepriekš definētām apakšgrupām (donora veids, riska grupa, slimība, vecumgrupa, HCT-CI punktu skaits, remisijas statuss, iesaistoties pētījumā, un šo raksturlielumu atšķirīgas kombinācijas) vienmēr bija labāki treosulfāna shēmai (FT₁₀ riska attiecība [RA] salīdzinājumā ar FB2 < 1), bija tikai viens izņēmums (saderīgo radniecisko donoru [*matched related donor*, MDR] pacientu II riska grupa; RA 1,18 [95 % TI 0,61; 2,26]). Plašāka informācija par rezultātiem ir 1. tabulā.

1. tabula. Ārstēšanas rezultāti pēc 24 mēnešiem (pilnās analīzes kopa)

Raksturlielums	Treosulfāns	Busulfāns	Riska attiecība ^b (95 % TI)	P vērtība ^b
Pacientu skaits	268	283		
Kopējā dzīvildze ^a ; % (95 % TI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Recidīva/progresēšanas kumulatīvā sastopamība; % (95 % TI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Ar transplantātu saistītas mirstības kumulatīvā sastopamība; % (95 % TI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Pamatā ir Kaplana–Meijera aprēķini; ^b pielāgots donora veidam, riska grupai un centram, izmantojot Koksas regresijas modeli.				

GvHD rezultāti ir 2. tabulā.

2. tabula. GvHD kumulatīvā sastopamība (pilnās analīzes kopa)

Raksturlielums	Treosulfāns	Busulfāns	P vērtība
Pacientu skaits	268	283	
Akūta GvHD, visas pakāpes; % (95 % TI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akūta GvHD, III/IV pakāpe; % (95 % TI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Hroniska GvHD ^a ; % (95 % TI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Plaša hroniska GvHD ^a ; % (95 % TI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Līdz 2 gadiem pēc alloHSCT.			

Ir pieejama ierobežota informācija par sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu lietošanu (FT₁₄ shēma ± tiotepa, skatīt 4.2. apakšpunktu) pieaugušiem pacientiem ar neļaudabīgām slimībām (*non-malignant disorders*, NMD). Galvenās indikācijas alloHSCT veikšanai kopā ar sagatavojošo ārstēšanu ar treosulfānu pieaugušiem pacientiem, kuriem konstatēta NMD, ir hemoglobīnopātijas (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, smagas formas talasēmija [TM]), primārais imūndeficīts, hemofagocītiski traucējumi, imūnās disregulācijas traucējumi un kaulu smadzeņu mazspēja.

Vienā no pētījumiem 31 pacients ar NMD tika ārstēts ar FT₁₄ shēmu kombinācijā ar antitimocītu globulīnu. Pacienti bija vecumā no 0,4 līdz 30,5 gadiem, un 29 % no viņiem HCT-CI punktu skaits bija > 2. Visiem pacientiem tika veikta transplantācija ar neitrofilu transplantāta iedzīvošanās laika mediānu — 21 diena (diapazonā no 12 līdz 46 dienām). Divu gadu prognozētā kopējā dzīvildze bija 90 %. Pilnīga ārstēšanas iedarbība tika novērota 28 pacientiem (90 %), izvērtējot pēc klīniskajiem simptomiem un laboratorijas testiem (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Itāļu pētnieku grupa ārstēja 60 pacientus, kuriem konstatēts transversais mielīts (vecuma diapazonā no 1 līdz 37 gadiem, ieskaitot 12 pieaugušos), ar FT₁₄ shēmu kombinācijā ar tiotepu. Visiem pacientiem, izņemot vienu, kura nāve iestājās +11. dienas vizītē, tika veikta transplantācija, un laika mediāna līdz

neitrofilu un trombocītu skaita normalizēšanai bija 20 dienas. Ar novērošanas ilguma mediānu 36 mēneši (diapazonā no 4 līdz 73 mēnešiem) 5 gadu kopējās dzīvildzes iespējamība bija 93 % (95 % TI 83–97%). Netika novērotas iznākuma atšķirības starp bērniem un pieaugušajiem (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473-6).

Veicot retrospektīvu salīdzinājumu starp sagatavojošo ārstēšanu ar treosulfānu (n = 16) un sagatavojošo ārstēšanu ar busulfānu (n = 81) pieaugušiem pacientiem, tika konstatēti salīdzināmi dzīvildzes rādītāji ($70,3 \pm 15,1$ % vs. $69,3 \pm 5,5$ %), savukārt akūtas GvHD risks bija zemāks ar treosulfānu ārstēto pacientu grupā (izredžu attiecība 0,28; 95 % TI 0,12–0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatriskā populācija

Sagatavojošās ārstēšanas ar treosulfānu efektivitāti un drošumu novērtēja 70 pacientiem ar akūtu limfoblastu leikozi (ALL), AML, MDS vai juvenīlu mielomonocitāru leikozi (JMML), kuriem piemēroja sagatavojošo shēmu ar treosulfānu un fludarabīnu kopā ar (n = 65) tiotepu vai bez (n = 5) tās. Treosulfāna deva tika pielāgota pacienta KVL , un 10, 12 vai 14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma dienā tika ievadīta divu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā -6., -5. un -4. dienā pirms cilmes šūnu infūzijas (0. diena). Pavisam 37 pacienti (52,9 %) bija jaunāki par 12 gadiem.

Nevienam pacientam nebija primāras transplantācijas neveiksmes, taču sekundāra transplantācijas neveiksme bija vienam pacientam ar ALL. Donora veida pilnīga himērisma sastopamība bija 94,2 % (90 % TI 87,2–98,0 %) +28. dienas vizītē, 91,3 % (90 % TI 83,6–96,1 %) +100. dienas vizītē un 91,2 % (90 % TI 82,4–96,5 %) 12. mēneša vizītē.

Kopējā dzīvildze pēc 24 mēnešiem bija 85,7 % (90 % TI 77,1–91,2 %). No 70 pacientiem nomira kopumā 12 (17,1 %): 8 pacienti recidīva/progresēšanas dēļ un 4 pacienti saistībā ar transplantātu. Ar transplantātu saistītas mirstības līdz +100. dienai pēc HSCT neesība (primārais mērķa kritērijs) bija 98,6 % (90 % TI 93,4–99,9 %). Viena ar transplantāciju/ārstēšanu saistīta mirstība tika novērota līdz +100. dienai pēc HSCT. Ar transplantātu saistīta mirstība pēc 24 mēnešiem bija 4,6 % (90 % TI 1,8–11,4 %). Sešpadsmit pacientiem novēroja recidīvu/progresēšanu. Recidīva/progresēšanas kumulatīvā sastopamība +24. mēnesī bija 23,0 % (90 % TI 14,7–31,3 %).

Treosulfāna/fludarabīna ± tiotepa sagatavojošās ārstēšanas shēmas efektivitāte un drošums tika tālāk novērtēts 51 pacientam ar neļaujamām slimībām (primārs imūndeficīts, hemoglobīnopātija, iedzimta metabolisma kļūda un kaulu smadzeņu mazspējas sindromi). Treosulfāna deva tika pielāgota pacienta KVL , un 10, 12 vai 14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma dienā tika ievadīta divu stundu intravenozas infūzijas veidā -6., -5. un -4. dienā pirms cilmes šūnu infūzijas (0. diena). Pētījuma laikā dozēšanas shēma tika pielāgota dažādām devām piemērotajām KVL kategorijām, kā rezultātā 2 pacienti saņēma lielāku devu, salīdzinot ar sākotnējo dozēšanas shēmu. Piecdesmit novērtējami pacienti, kuri saņēma atsauces sagatavojošās ārstēšanas shēmas ar busulfānu/fludarabīnu ± tiotepu, kalpoja kā aktīvā kontroles grupa. Busulfāna deva tika pielāgota pacienta ķermeņa masai un -7., -6., -5. un -4. dienā tika ievadīta 3,2 līdz 4,8 mg/kg/dienā. Lielākā daļa pētījuma dalībnieku (84 % abās grupās) saņēma pastiprinātu ārstēšanas shēmu ar tiotepu 5 mg/kg/ķermeņa masas -2. dienā divās vienreizējās devās. Lielākā daļa pacientu bija vecumā no 28 dienām līdz 11 gadiem (88,2 % treosulfāna grupā un 80 % busulfāna grupā). Šajā pētījumā netika kontrolēts alfa rādītājs vairākkārtējām pārbaudēm. Ar transplantāciju (ārstēšanu) saistītas mirstības neesība līdz +100. dienai (primārais mērķa kritērijs) bija 100,0 % (90 % TI: 94,3 %, 100,0 %) treosulfāna grupā un 90,0 % (90 % TI: 80,1 %, 96,0 %) busulfāna grupā. Kopējā dzīvildze pēc 1 gada bija 96,1 % (90 % TI 88,0 %-98,8 %) treosulfāna grupā un 88,0 % busulfāna grupā (90 % TI 77,9 %-93,7 %). Kopumā 2 pacientiem (3,9 %) treosulfāna grupā un 2 pacientiem (4,0 %) busulfāna grupā novēroja primāro transplantāta neveiksmi, savukārt par sekundāro transplantāta neveiksmi ziņoja 9 pacientiem (18,4 %), kuri saņēma sagatavojošās ārstēšanas shēmu ar treosulfānu. Abās grupās bija salīdzināma pilna donora tipa himērisma sastopamība.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Treosulfāns ir priekšzāles, kas fizioloģiskos apstākļos (pH 7,4; 37 °C) spontāni pārvēršas par monoepoksīda starpproduktu un L-diepoksibutānu ar eliminācijas pusperiodu 2,2 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta infūzijas laika beigās. Pieaugušiem pacientiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējais $\pm$ SN) pēc 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas pa 10, 12 vai 14 g/m² treosulfāna bija attiecīgi 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml un 494 ± 126 µg/ml.

Izkliede

Treosulfāns ātri izkļiedējas organismā; tomēr tā iekļūšana cauri hematoencefāliskajai barjerai ir diezgan ierobežota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieaugušiem pacientiem izkļiedes tilpums ir apmēram 20–30 litri. Devas uzkrāšanos pēc ieteicamās ārstēšanas trīs dienas pēc kārtas nenovēroja. Treosulfāns nesaistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Fizioloģiskos apstākļos (pH 7,4, temperatūra 37 °C) farmakoloģiski neaktīvais treosulfāns spontāni (neenzimātiski) pārvēršas par aktīvo monoepoksīda starpproduktu (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutān-3,4-diol-4-metānsulfonāts) un beidzot par L-diepoksibutānu (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksibutāns).

Treosulfāns neinhibē CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4, izmantojot testosteronu kā substrātu. Tomēr, kā substrātu izmantojot midazolāmu, treosulfāns bija atgriezenisks CYP2C19 un 3A4 inhibitors. Treosulfāns ļoti augstā koncentrācijā neinhibē substrātu transportu ar dažādiem transportproteīniem, izņemot P-gp un MATE2.

Eliminācija

Treosulfāna koncentrācija plazmā mazinās eksponenciāli, to vislabāk raksturo pirmās pakāpes eliminācijas process, kas pielāgots ar divu nodalījumu modeli.

Intravenozi ievadīta treosulfāna (līdz 47 g/m²) terminālais eliminācijas pusperiods ($T_{1/2\beta}$) ir apmēram 2 stundas. Apmēram 25–40 % treosulfāna devas nemainītā veidā izdalās ar urīnu 24 stundās, gandrīz 90 % no tā pirmajās 6 stundās pēc ievadīšanas.

Linearitāte/nelinearitāte

Laukuma zem līknes ($AUC_{0-\infty}$) regresijas analīze salīdzinājumā ar treosulfāna devu liecināja par lineāru korelāciju.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi ar treosulfānu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti, jo šādiem pacientiem parasti neveic *alloHSCT*. Apmēram 25–40 % treosulfāna izdalās urīnā; tomēr nieru darbības ietekmi uz treosulfāna klīrensu caur nierēm nenovēroja.

Pediatrikā populācija

Standarta devu aprēķinā, vienkārši pamatojoties uz Q_{VL} , iegūst nozīmīgi lielāku iedarbību (AUC) mazākiem bērniem un zīdaiņiem ar mazu Q_{VL} , salīdzinot ar pusaudžiem vai pieaugušajiem. Tāpēc pediatrikajiem pacientiem treosulfāna devas jāpielāgo Q_{VL} (skatīt 4.2. apakšpunktu), kas nodrošina salīdzināmu treosulfāna iedarbību visu vecuma grupu bērniem, kas atbilst 3 x 14 g/m² devai pieaugušajiem.

Treosulfāna vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods atšķirīgās vecumgrupās bija salīdzināms, tas bija no 1,3 līdz 1,6 stundām.
FK/FD novērtējums neuzrādīja būtiskas izmaiņas laikā līdz transplantāta pieņemšanai atkarībā no AUC.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Četru nedēļu subhroniska, intravenoza ārstēšana žurkām izraisīja hematoloģiskas izmaiņas, kas izpaudās kā pazemināts leukocītu un neitrofilo granulocītu līmenis, samazināta liesas un aizkrūts dziedzeru relatīvā masa, kas saistīta ar limfoīdo atrofiju, un kaulu smadzeņu nomākums. Tika novērota limfohistiocītiska infiltrācija skeleta muskulatūrā un histopatoloģiskas izmaiņas urīnpūslī. Hematūrijas pazīmes galvenokārt tika novērotas dzīvnieku tēviņiem.

Treosulfāna alkilējošā darbības mehānisma dēļ tas raksturojams kā genotoksisks savienojums ar iespējamu kancerogenitāti. Īpaši reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar treosulfānu dzīvniekiem nav veikti. Tomēr hroniskas toksicitātes pārbaudēs žurkām tika nozīmīgi ietekmēti spermatoģenēze un olnīcu darbība. Publicētajā literatūrā ziņots par treosulfāna gonadotoksicitāti peļu tēviņiem un mātītēm posmā pirms pubertātes un pubertātes periodā.

Publicētie dati par peļu un žurku ārstēšanu ar L-diepoksibutānu (treosulfāna alkilējošo transformācijas produktu) liecina par fertilitātes, dzemdes–olnīcu un spermatozoīdu attīstības traucējumiem.

Juvenīlo dzīvnieku pētījumi

Juvenīlo žurku toksicitātes pētījumos treosulfāns izraisīja nelielu fiziskās attīstības aizkavēšanos un mātītēm nedaudz aizkavēja maksts atvēršanās brīdi. Žurkām novēroja ļoti niecīgu treosulfāna iekļūšanu cauri hematoencefāliskajai barjerai. Treosulfāna koncentrācija smadzeņu audos bija par 95-98 % mazāka nekā plazmā. Taču žurku jauniņiem konstatēja apmēram trīskārt (3) lielāku iedarbību smadzeņu audos, salīdzinot ar jaunām pieaugušām žurkām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Sagatavots šķīdums infūzijām

Pierādīts, ka pēc sagatavošanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 25 °C temperatūrā saglabājas 3 dienas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien sagatavošanas metode nenovērš bakteriālās piesārņošanas risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pēc atvēršanas atbild lietotājs.

Neuzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C), jo tad var rasties nogulsnes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Bezkrāsaina I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, satur 1 g treosulfāna.

Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Bezkrāsaina I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, satur 5 g treosulfāna.

Trecondi pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar treosulfānu, gluži kā jebkuras citotoksiskas vielas lietošanas gadījumā jāveic pienācīgi piesardzības pasākumi.

Zāles jāsagatavo sagatavošanu apguvušiem darbiniekiem. Rīkojoties ar treosulfānu, jāizvairās no tā ieelpošanas, saskares ar ādu vai gļotādām (ieteicams izmantot piemērotus vienreizlietojamus aizsargcimdus, brilles, uzsvārci un masku). Skartās ķermeņa daļas rūpīgi jāskalo ar ūdeni un ziepēm, acis jāskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu. Ja iespējams, ieteicams darboties uz īpaša droša darbgalda, kas aprīkots ar lamināro plūsmu, ar šķidrumu necaurlaidīgu, uzsūcošu vienreizlietojamu foliju. Likvidējot piederumus (šļircēs, adatas utt.), kas izmantoti citotoksisku zāļu sagatavošanā, jāievēro atbilstoša rūpība un piesardzība. Visām šļircēm un komplektiem jāizmanto Luera vītnes savienojumi. Lai mazinātu spiedienu un iespējamo aerosolu veidošanos, ieteicams izmantot adatas ar lielu kanālu. Aerosolu veidošanos var mazināt arī tad, ja izmanto ventilēšanas adatu.

Darbinieces–grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

Norādījumi par treosulfāna sagatavošanu:

1. Treosulfānu sagatavo tā oriģinālajā stikla iepakojumā. Sagatavotos treosulfāna šķīdumus var apvienot lielākā stikla flakonā, PVH maisā vai PE maisā.
2. Lai izvairītos no šķīdības problēmām, šķīdinātāju — nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu — sasilda līdz 25 °C–30 °C (ne vairāk), piemēram, ūdens vannā.
3. Treosulfāna pulveri no flakona iekšējās virsmas uzmanīgi atdala pakratot. Šī darbība ir ļoti svarīga, jo, samitrinot pulveri, kas pielīpis virsmai, tas saķeps. Ja tā notiek, spēcīgi kratiet flakonu, lai saķepušo gabalu izšķīdinātu.
4. Katru Trecondi flakonu, kurā ir 1 g treosulfāna, kratot sagatavo ar 20 ml iepriekš sasildīta (maksimāli līdz 30 °C) nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīduma.
Katru Trecondi flakonu, kurā ir 5 g treosulfāna, kratot sagatavo ar 100 ml iepriekš sasildīta (maksimāli līdz 30 °C) nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīduma.

Lai sagatavotu nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu, var sajaukt vienādu tilpumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma un ūdens injekcijām.

Sagatavotais šķīdums satur 50 mg treosulfāna mililitrā un ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Ja šķīdumiem ir kādas nogulšņu pazīmes, tos nedrīkst lietot.

Treosulfāns ir potenciāli mutagēns un kancerogēns. Zāļu atlikumi, kā arī visi sagatavošanai un ievadīšanai izmantotie materiāli jāiznīcina atbilstoši standarta procedūrām, kas attiecas uz pretaudzēju līdzekļiem, pienācīgi ievērojot spēkā esošos likumus par bīstamu atkritumu likvidēšanu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakoni)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakoni)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
treosulfan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 g treosulfāna.
Katrs flakons satur 5 g treosulfāna.

Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 50 mg treosulfāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 g
5 g

1 flakons
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāievēro vadlīnijas drošai pretaudzēju līdzekļu likvidēšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakoni)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošana.
treosulfan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 g treosulfāna.
Katrs flakons satur 5 g treosulfāna.

Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 50 mg treosulfāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 g
5 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flakoni)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flakons)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai **Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai** *treosulfan*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trecondi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trecondi saņemšanas
3. Kā lietot Trecondi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trecondi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trecondi un kādam nolūkam to lieto

Trecondi satur aktīvo vielu treosulfānu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem. Treosulfānu lieto, lai pacientus sagatavotu kaulu smadzeņu transplantēšanai (asinsrades cilmes šūnu transplantācijai). Treosulfāns iznīcina kaulu smadzeņu šūnas, un tāpēc ir iespējama jaunu kaulu smadzeņu šūnu transplantēšana, tādējādi izraisot veselīgu asins šūnu ražošanu.

Trecondi lieto kā **zāles pirms asins cilmes šūnu transplantācijas** pieaugušajiem, kā arī pusaudžiem un bērniem no viena mēneša vecuma ar vēzi un ar onkoloģiskiem traucējumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Trecondi saņemšanas

Trecondi nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret treosulfānu;
- ja Jums ir aktīva nekontrolēta infekcija;
- ja Jums ir smagas sirds, plaušu, aknu vai nieru slimības;
- ja Jums ir pārmantoti DNS atjaunošanās traucējumi — stāvoklis, kas mazina spēju atjaunot DNS (kas satur Jūsu ģenētisko informāciju);
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trecondi ir šūnas iznīcinošas (citotoksiskas) zāles, ko izmanto asins šūnu skaita mazināšanai. Ieteicamajā devā tā ir vēlāmā iedarbība. Ārstēšanas laikā Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai asins šūnu skaits nesamazinās par daudz.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums dos zāles, piemēram, antibiotikas, pretsēnīšu līdzekļus vai pretvīrusu līdzekļus.

Trecondi lietošana var palielināt risku, ka nākotnē veidosies cits vēzis.

Mutes gļotādas iekaisums ir bieža blakusparādība pēc šo zāļu lietošanas, tāpēc Jums jāpievērš uzmanība pienācīgai mutes dobuma higiēnai. Profilakses nolūkā ieteicams izmantot mutes skalošanas

līdzekļus (piemēram, ar barjeras veida aizsarglīdzekļiem, antibakteriāliem līdzekļiem) vai ledus kompreses mutes dobumā (samazina asins pieplūdumu mutes gļotādai un treosulfāna daudzumu, kas sasniedz šūnu).

Kamēr ārstējaties ar treosulfānu, Jums nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas.

Trecondi var izraisīt menopauzes simptomus (menstruāciju neesamību).

Bērni un pusaudži

Zīdaiņiem, kas jaunāki par 4 mēnešiem, ļoti retos gadījumos var rasties krampji (lēkmes). 1 gada vecumu nerasniegušiem bērniem elpošanu ietekmējošas blakusparādības var būt smagākas nekā vecākiem bērniem. Jūsu bērnu uzraudzīs, vai nerodas nervus ietekmējošu blakusparādību un elpošanas traucējumu pazīmes.

Zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem, kas valkā autiņbiksītes, zonā ap tūpli (perianāli) var veidoties autiņu izraisīti izsitumi ar čūlām, jo ar urīnu izvadītais treosulfāns var bojāt ādu. Tāpēc autiņi 6–8 stundas pēc katras šo zāļu devas jāmaina bieži.

Informācija par treosulfāna lietošanu 1 mēneša vecumu nerasniegušiem bērniem nav pietiekama.

Citas zāles un Trecondi

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, arī par bezrecepšu medikamentiem.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Laikā, kamēr ārstējaties ar šīm zālēm, un 6 mēnešus pēc ārstēšanas kursa beigām Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja Jūs vai Jūsu partneris saņem šīs zāles, lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms sākat ārstēties ar šīm zālēm, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Ja esat vīrietis un ārstējaties ar šīm zālēm, Jūs nedrīkstat kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās beigām.

Šīs zāles var padarīt Jūs neauglīgu, grūtniecība pēc to lietošanas kursa var būt neiespējama. Ja vēlaties kļūt par bērnu vecāku, pirms ārstēšanas kursa tas Jums jāapspiež ar ārstu. Vīriešiem pirms ārstēšanas sākuma jākonsultējas par iespēju uzglabāt spermu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu un reiboni, kas var mazināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiēt mehānismus.

3. Kā lietot Trecondi

Lietošana pieaugušajiem

Šīs zāles lieto kombinācijā ar fludarabīnu.

Ieteicamā deva ir 10–14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma (aprēķina pēc auguma un ķermeņa masas).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Šīs zāles lieto kombinācijā ar fludarabīnu un vairumā gadījumu arī ar tiotepu. Ieteicamā deva ir 10–14 g/m² ķermeņa virsmas laukuma.

Kā Trecondi saņem

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts. Tās ievada vēnā pilienu (infūzijas) veidā 2 stundu laikā 3 dienas pirms asins cilmes šūnu infūzijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ārstēšanas ar treosulfānu vai transplantēšanas procedūras visnopietnākās blakusparādības ir šādas:

- asins šūnu skaita samazināšanās, kas ir zāļu paredzētā iedarbība, lai Jūs sagatavotu transplantāta infūzijai (visiem pacientiem: ļoti bieži);
- baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītas infekcijas (pieaugušajiem: bieži; bērniem un pusaudžiem: ļoti bieži);
- aknu vēnas nosprostošanās (pieaugušajiem: retāk; bērniem un pusaudžiem: nav zināmi);
- plaušu iekaisums (pneimonīts) (pieaugušajiem: retāk).

Ārsts regulāri kontrolēs asins šūnu skaitu un aknu enzīmus, lai konstatētu un uzraudzītu šos notikumus.

Pieaugušie

Citu blakusparādību saraksts norādīts tālāk atbilstoši tam, cik bieži tās novērotas.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- balto asins šūnu skaita samazināšanās ar drudzi (febrila neitropēnija);
- dažādu ķermeņa daļu glotādu iekaisums, īpaši mutē (kas var izraisīt čūlas), caureja, slikta dūša, vemšana;
- nogurums;
- bilirubīna (aknu pigmenta) līmeņa paaugstināšanās asinīs (kas ir bieža aknu darbības traucējumu pazīme).

Bieži (var attīstīties līdz 1 cilvēkam no 10)

- asinsrites infekcija (sepsē);
- alerģiskas reakcijas;
- ēstgribas pasliktināšanās;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- galvassāpes, reibonis;
- sirds ritma izmaiņas un patoloģijas (sirds darbība ir neregulāra, pārāk ātra vai pārāk lēna);
- augsts vai zems asinsspiediens, pietvīkums;
- apgrūtināta elpošana, asiņošana no deguna;
- sāpes mutē, kuņģa iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, rīšanas grūtības, barības vada vai kuņģa sāpes;
- izsitumi ar plankumiem vai piepaceltiem sarkaniem izciļņiem uz ādas (makulopapulāri izsitumi), sarkani plankumi uz ādas (purpura), ādas apsārtums (eritēma), plauktu un pēdu sindroms (plauktas vai pēdu apakšas tirpst, kļūst nejutīgas, sāpīgi pietūkst vai kļūst sarkanas), nieze, matu izkrišana;
- sāpes rokās vai kājās, sāpes mugurā, sāpes kaulos, sāpes locītavās;
- pēkšņa nieru darbības pasliktināšanās, asinis urīnā;
- šķidruma aizture organismā, kas izraisa pietūkumu (tūska), drudzis, drebuļi;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, C reaktīvā olbaltuma (iekaisuma organismā marķieris) līmeņa paaugstināšanās, ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas zudums.

Retāk (var attīstīties līdz 1 cilvēkam no 100)

- neatbilstoši kontrolēts cukura līmenis asinīs, tostarp augsts vai zems cukura līmenis asinīs;

- apjukums;
- asiņošana smadzenēs, roku vai kāju nervu problēmas ar, piemēram, šādiem simptomiem: nejutīgums, pastiprināta vai pavājināta jutība, notirpums, dedzinošas sāpes (perifēriska sensoriska neiropātija);
- griešanās sajūta (vertigo);
- zilumu veidošanās;
- šķidrums ap plaušām (šķidrums pleiras dobumā), rīkles iekaisums, balsenes iekaisums vai sāpes, žagas;
- asiņošana mutē, vēdera uzpūšanās, sausa mute;
- izsitumi ar sarkaniem plankumiem un dažreiz ar purpursarkanām zonām vai pūšļiem centrā (daudzformu eritēma), akne, izsitumi, sausa āda;
- sāpes muskuļos;
- urīnceļu sāpes;
- sāpes krūškurvī, kas nav saistītas ar sirds problēmām, sāpes;
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (to pārbaudīs ārsts).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- dzīvībai bīstams stāvoklis pēc asinsrites infekcijas (septisks šoks);
- ķīmijterapijas zāļu izraisīts cits vēzis (otrs ļaundabīgs audzējs);
- pastiprināts skābums asinīs;
- traucēta smadzeņu darbība (encefalopātija), nemierīgas, atkārtotas vai nepatvaļīgas kustības un ātra runa (ekstrapiramidāls traucējums), samaņas zudums, notirpuma, durstīšanas vai nejutīguma sajūta (parestēzija);
- sausas acis;
- sirds nesūknē organisma vajadzībām pietiekami daudz asiņu (sirds mazspēja), sirdstrieka, šķidrums sirds somiņā (perikarda izvīdums);
- asinsvada nosprostošanās (embolija);
- sāpes rīklē, aizsmakums, klepus;
- asiņošana kuņģa-zarnu traktā, resnās zarnas iekaisums, barības vada iekaisums, tūpļa iekaisums;
- zāļu izraisīts aknu bojājums, aknu palielināšanās;
- ādas iekaisums (dermatīts), ādas audu atmiršana, ādas čūla, bronzas veida pigmentācija uz ādas;
- nieru mazspēja, urīnpūšļa iekaisums ar asiņošanu (hemorāģisks cistīts), sāpes urinējot (dizūrija)
- laktātdehidrogenāzes (vielās, kas liecina par audu vai šūnu bojājumu) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Bērni un pusaudži

Citu blakusparādību saraksts norādīts tālāk atbilstīgi tam, cik bieži tās novērotas.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- gļotādu iekaisums, īpaši mutē (ar čulām), caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā;
- aknu bojājums;
- nieze, matu izkrišana;
- drudzis;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (ALAT).

Bieži (var attīstīties līdz 1 cilvēkam no 10)

- galvassāpes;
- sāpes rīklē, asiņošana no deguna;
- rīšanas grūtības, tūpļa iekaisums, sāpes mutē;
- lielākās daļas ķermeņa ādas apsārtums un lobīšanās (eksfoliatīvs dermatīts), izsitumi ar plakaniem vai piepaceltiem sarkaniem izciļņiem uz ādas (makulopapulāri izsitumi), izsitumi, ādas apsārtums (eritēma), nātrene, sāpes ādā, bronzas veida pigmentācija;
- drebuļi;
- aknu enzīma (AsAT) un bilirubīna (aknu pigmenta) līmeņa paaugstināšanās asinīs (kas ir bieža aknu darbības traucējumu pazīme), C reaktīvā olbaltuma līmeņa paaugstināšanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ķīmijterapijas zāļu izraisīts cits vēzis (otrs ļaundabīgs audzējs);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās ar drudzi (febrila neutropēnija);
- skābes līmenis asinīs zem normālā (alkaloze), patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs, magnija līmeņa pazemināšanās asinīs, ēstgribas pasliktināšanās;
- krampju lēkme, galvassāpes, notirpuma, durstīšanas vai nejutīguma sajūta (parestēzija);
- asiņošana acīs, sausas acis;
- šķidruma noplūde no kapilāriem (mazie asinsvadi), augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens;
- skābekļa pievades samazināšanās organisma daļām (hipoksija), klepus;
- resnās zarnas iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, taisnās zarnas gļotādas iekaisums, sāpes smaganās, sāpes barības vadā, aizcietējums;
- aknu palielināšanās;
- ādas čūla, izsitumi ar sarkaniem plankumiem un dažreiz ar purpursarkanām zonām vai pūšļiem centrā (daudzformu eritēma), ādas bojājums ar šķidrumu pildītiem pūšļiem (bullozs dermatīts), akne, plaukstu un pēdu sindroms (plaukstas vai pēdu apakšas tirpst, kļūst nejutīgas, sāpīgi pietūkst vai kļūst sarkanas), autiņu izsitumi ar čūlošanu zonā ap tūpli;
- sāpes rokās vai kājās;
- nieru darbības pasliktināšanās, nieru mazspēja, urīnpūšļa iekaisums (cistīts), asinis urīnā;
- sēklinieku maisiņu ādas apsārtums, sāpes dzimumlocekļī;
- šķidruma uzkrāšanās audos, kas izraisa sejas pietūkumu, pagurums, sāpes;
- aknu enzīma (gamma-glutamīltransferāzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trecondi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt tālāk veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā informācijā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trecondi satur

Aktīvā viela ir treosulfāns. Šīs zāles nesatur citas sastāvdaļas.

Trecondi 1 g pulveris infūziju šķidruma pagatavošanai

1 pulvera flakons satur 1 g treosulfāna.

Trecondi 5 g pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 pulvera flakons satur 5 g treosulfāna.

Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 50 mg treosulfāna.

Trecondi ārējais izskats un iepakojums

Balts kristālisks pulveris stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Trecondi pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem (I tipa stikls).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Tālr.: +49 4103 8006-0

Fakss: +49 4103 8006-100

E-pasts: contact@medac.de

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Rīkojoties ar treosulfānu, gluži kā jebkuras citotoksiskas vielas lietošanas gadījumā jāveic pienācīgi piesardzības pasākumi.

Zāles jāgatavo sagatavošanu apguvušiem darbiniekiem. Rīkojoties ar treosulfānu, jāizvairās no tā ieelpošanas, saskares ar ādu vai gļotādām (ieteicams izmantot piemērotus vienreizlietojamus aizsargcimdus, brilles, uzsvārci un masku). Skartās ķermeņa daļas rūpīgi jāskalo ar ūdeni un ziepēm, acis jāskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu. Ja iespējams, ieteicams darboties uz īpaša droša darbgalda, kas aprīkots ar lamināro plūsmu, ar šķīdumu necaurlaidīgu, uzsūcošu vienreizlietojamu foliju. Likvidējot piederumus (šļirci, adatu utt.), kas izmantoti citotoksisku zāļu sagatavošanā, jāievēro atbilstoša rūpība un piesardzība. Visām šļircēm un komplektiem jāizmanto Luera vītņi savienojumi. Lai mazinātu spiedienu un iespējamo aerosolu veidošanos, ieteicams izmantot adatu ar lielu kanālu. Aerosolu veidošanos var mazināt arī tad, ja izmanto ventilēšanas adatu.

Darbinieces–grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

Norādījumi par treosulfāna sagatavošanu.

1. Treosulfānu sagatavo tā oriģinālajā stikla iepakojumā. Sagatavotos treosulfāna šķīdumus var apvienot lielākā stikla flakonā, PVH maisā vai PE maisā.
2. Lai izvairītos no šķīdības problēmām, šķīdinātāju — nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu — sasilda līdz 25 °C–30 °C (ne vairāk), piemēram, ūdens vannā.
3. Treosulfāna pulveri no flakona iekšējās virsmas uzmanīgi atdala pakratot. Šī darbība ir ļoti svarīga, jo, samitrinot pulveri, kas pielīpis virsmai, tas saķeps. Ja tā notiek, spēcīgi kratiet flakonu, lai saķepušo gabalu izšķīdinātu.
4. Katru Trecondi flakonu, kurā ir 1 g treosulfāna, kratot sagatavo ar 20 ml iepriekš sasildīta (maksimāli līdz 30 °C) nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīduma.
Katru Trecondi flakonu, kurā ir 5 g treosulfāna, kratot sagatavo ar 100 ml iepriekš sasildīta (maksimāli līdz 30 °C) nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīduma.

Lai sagatavotu nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu, var sajaukt vienādu tilpumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma un ūdens injekcijām.

Sagatavots šķīdums infūzijām

Sagatavotais šķīdums satur 50 mg treosulfāna mililitrā un ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Ja šķīdumiem ir kādas nogulšņu pazīmes, tos nedrīkst lietot.

Pierādīts, ka pēc sagatavošanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 25 °C temperatūrā saglabājas 3 dienas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien sagatavošanas metode nenovērš bakteriālās piesārņošanas risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pēc atvēršanas atbild lietotājs.

Neuzglabāt sagatavoto šķīdumu ledusskapī (2 °C–8 °C), jo tad var rasties nogulsnes.

Treosulfāns ir potenciāli mutagēns un kancerogēns. Zāļu atlikumi, kā arī visi sagatavošanai un ievadīšanai izmantotie materiāli jāiznīcina atbilstoši standarta procedūrām, kas attiecas uz pretaudzēju līdzekļiem, pienācīgi ievērojot spēkā esošos likumus par bīstamu atkritumu likvidēšanu.