

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Üks pulbrivial sisaldab 1 g treosulfaani.

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Üks pulbrivial sisaldab 5 g treosulfaani.

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

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Pahaloomulise haigusega täiskasvanud

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 10 g/m² kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (–4., –3., –2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguannus on 30 g/m².
- Fludarabiin 30 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse viiel järjestikusel päeval (–6., –5., –4., –3., –2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguannus on 150 mg/m².
- Treosulfaani tuleb manustada –4., –3., –2. päeval enne fludarabiini (raviskeem FT₁₀).

Mittepahaloomulise haigusega täiskasvanud

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga koos tiotepaga või ilma.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 14 g/m² kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (–6., –5., –2. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguannus on 42 g/m².
- Fludarabiin 30 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse viiel järjestikusel päeval (–7., –6., –5., –4., –3. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguannus on 150 mg/m².
- Treosulfaani tuleb manustada –6., –5., –4. päeval enne fludarabiini (raviskeem FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg kaks korda ööpäevas, mida manustatakse kahe intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul –2. päeval enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval).

Eirirühmad

Üle 1 kuu vanused lapsed

Treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga manustatakse koos tiotepaga (intensiivraviskeem; raviskeem FT_{10...14TT}) või ilma tiotepata (raviskeem FT_{10...14}).

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

- Treosulfaan 10...14 g/m² kehapindala kohta ööpäevas 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mida manustatakse kolmel järjestikusel päeval (–6., –5., –4. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Treosulfaani koguannus on 30...42 g/m².
- Treosulfaani annus tuleb kohandada patsiendi kehapindalaga järgmiselt (vt lõik 5.2):

Keha pindala (m²)	Treosulfaani annus (g/m²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4...< 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabiin 30 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas 0,5 tundi kestva intravenoosse infusioonina, mis manustatakse viiel järjestikusel päeval (–7., –6., –5., –4., –3. päeval) enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval). Fludarabiini koguannus on 150 mg/m².
- Treosulfaani tuleb manustada enne fludarabiini.
- Tiotepa (intensiivraviskeem 5 mg/kg kaks korda ööpäevas), mida manustatakse kahe intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul –2. päeval enne tüvirakkude infusiooni (0-päeval).

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

Eakad

Eakate populatsiooni ühelgi alarühmal ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

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

Manustamisviis

Treosulfaan on intravenoosseks kasutamiseks kaks tundi kestva infusioonina.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

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

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

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

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

Teisesed pahaloomulised kasvaja

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

Mukosiit

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

Vaktsiinid

Nõrgestatud elusvaktsiinide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Fertiilsus

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

Lapsed

Krambihood

Esmase immuunpuudulikkusega imikutel (≤ 4 kuu vanused) on esinenud pärast ettevalmistavat treosulfaaniga ravi kombinatsioonis fludarabiini või tsüklofosfamiidiga üksikjuhtudel krambihooge.

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

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

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

Mähkmedermatiit

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

Ekstrasatsatsioon

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Treosulfaani koostoimeid suurte keemiaravi annustega ei täheldatud.

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

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

Treosulfaani toime fludarabiini farmakokineetikale ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Täiskasvanud

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused 5 kliinilise uuringu põhjal (milles osales kokku 613 patsienti), milles uuriti treosulfaani kasutamist kombinatsioonis fludarabiiniga allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina täiskasvanud patsientidel. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m² kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

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

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

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

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

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

* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

^a Kliiniliselt või mikrobioloogiliselt dokumenteeritud infektsioon 3. või 4. astme neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja sepsis

^b Atsidoos võib tuleneda metaansulfoonhappe vabanemisest treosulfaani aktiveerumise/lõhustumise kaudu plasmas

^c Teistest allikatest saadud teated juhtumitest (> 2) pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi

^d Pronksivärvi pigmentatsioon

^e Palavik neutropeeniata, mille puhul neutropeeniat määratletakse neutrofiilide absoluutarvuna $< 1,0 \times 10^9/l$

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõik infektsioonid

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

sepsist (2/613; 0,3%) and enterokokkide põhjustatud sepsist (1/613; 0,2%). Infektsioonide esinemissagedus oli väiksem patsientidel, keda raviti annustamisskeemiga 10 g/m² treosulfaani ööpäevas –4. kuni –2. päeval (8,1%).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Verehäireid täheldati 62-l 613 täiskasvanud patsiendist (10,1%). Kõige sagedam kõrvaltoime oli febrilne neutropeenia (10,1%). Kõige madalamat esinemissagedust täheldati annustamisskeemiga 10 g/m² ööpäevas –4. kuni –2. päeval (4,4%).

Neutropeenia mediaanne (25%/75% protsentiilid) kestus oli 10 g/m² treosulfaani annuse korral 14 (12, 20) päeva ja 14 g/m² treosulfaani annuse korral 17,5 (14, 21) päeva.

Südame häired

Südame häireid täheldati 21 patsiendil (3,4%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid südame rütmihäired, nt kodade virvendus (1,0%), siinustahhükardia (0,8%), supraventrikulaarne tahhükardia (0,3%) ja ventrikulaarne ekstrasüstol (0,3%). Üksikjuhtudel esines südame seiskumist, südamepuudulikkust ja müokardiinfarkti. Südame häirete esinemissagedus oli väiksem annustamisskeemiga 10 g/m² ööpäevas –4. kuni –2. päeval (2,6%).

Seedetrakti häired

Seedetrakti häireid täheldati 379 patsiendil (61,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus (38,0%), stomatiit (36,4%), oksendamine (22,5%), kõhulahtisus (14,4%) ja kõhuvalu (9,6%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli kõige väiksem annustamisskeemiga 10 g/m² ööpäevas –4. kuni –2. päeval (vastavalt 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% ja 6,7%).

Maksa ja sapiteede häired

Venooklusiivse maksahaiguse üldine esinemissagedus oli 0,8% (5/613). Venooklusiivset maksahaigust esines ainult annustamisskeemiga 14 g/m² treosulfaani ööpäevas. Ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga ega olnud eluohtlik.

Lapsed

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimeid esines kahes kliinilises uuringus (milles osales kokku 121 patsienti; mediaanne vanus 7 aastat [vahemikus 0...17 aastat]), milles treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (ja enamasti koos tiotepaga) manustati allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina pahaloomuliste või mittepahaloomuliste haigustega lastele. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m² kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

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

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

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

* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

^a Teistest allikatest saadud teated juhtumitest (> 1) pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi

^b Pronksivärvi pigmentatsioon

^c Palavik neutropeeniata, mille puhul neutropeeniat määratletakse neutrofiilide absoluutarvuna < 1,0 × 10⁹/l

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

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

Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvajakasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutropeenია mediaanne (25%/75% protsentiilid) kestus oli pahaloolumuliste haigustega lastel 22 (17, 26) päeva ja mittepahaloolumuliste häiretega patsientidel 20 (15, 25) päeva.

Närvisüsteemi häired

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvastased ained, alküülivad ained; ATC-kood: L01AB02

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

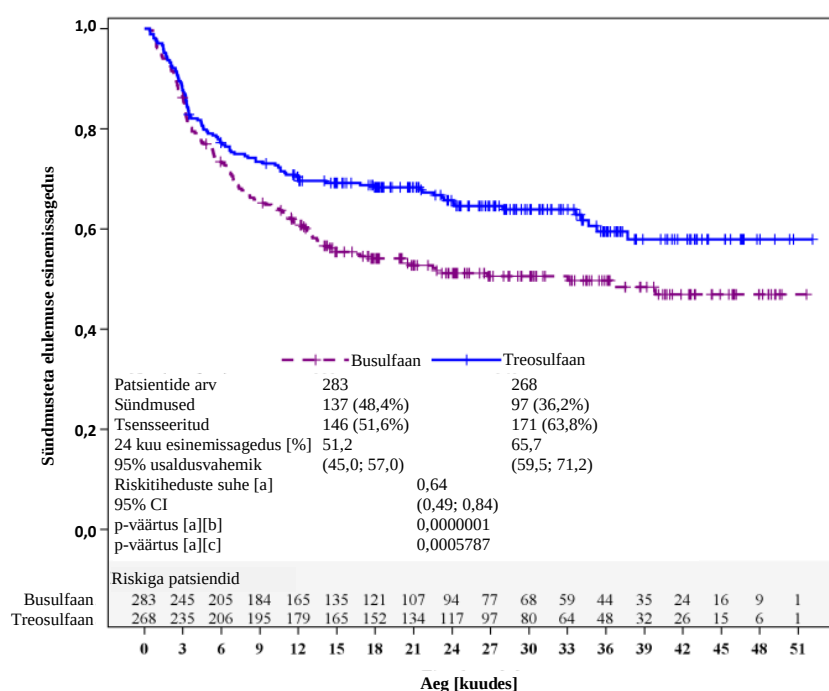
Treosulfaani immunosupressiivsed toimed arvatakse tulenevat selle toksilisusest primitiivsetele ja eri rakuliinide eellasrakkudele, T- ja NK-rakkudele, esmaste ja teiseste lümfaatiliste elundite rakulisuse vähendamisest ja välistavast mõjust 'tsütokiinide tormile', mis eelneb siirik-peremehe-vastu haiguse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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Keskstes III faasi uuringus randomiseeriti täiskasvanud patsiendid, kellel oli äge müeloidne leukeemia või müelodüsplastiline sündroom ja suurenenud risk standardsete konditsioneerivate raviviiside suhtes kas kõrgema vanuse (≥ 50 aastat) või samaaegsete haiguste tõttu (vereloomu tüvirakkude siirdamisega samaaegsete haiguste indeksi [HCT-CI] skoor > 2), ravile kas konditsioneeriva raviskeemiga $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (FT₁₀; n = 268) või intravenoosse busulfaani (koguannus 6,4 mg/kg) ja fludarabiini kombinatsiooni raviskeemiga (FB2; n = 283), millele järgnes allogeensete vereloomu tüvirakkude siirdamine. 64%-l patsientidest oli äge müeloidne leukeemia ja 36%-l müelodüsplastiline sündroom. Patsientide mediaanne vanus oli 60 aastat (vahemikus 31...70 aastat); 25% patsientidest olid üle 65 aasta vanused.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli sündmusteta elulemus 2 aasta pärast. Sündmustena määratleti haiguse retsidiivi, siiriku ebaõnnestumist või surma (arvestades neist ajaliselt esimest). Tõestati statistiliselt FT₁₀ mittehalvemust võrdlusravist FB2. P-väärtus 0,0005787 näitab treosulfaani paremust võrreldes busulfaaniga (joonis 1).

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



^a Kohandatud doonori tüübi suhtes faktorina ning riskirühma ja keskuse suhtes kihtidena, kasutades Coxi regressioonimudelit.

^b Treosulfaani mittehalmemuse testimiseks busulfaaniga võrreldes.

^c Treosulfaani paremuse testimiseks busulfaaniga võrreldes.

Sündmusteta elulemuse analüüsid 2 aasta täitumisel olid erinevates eelnevalt määratletud alarühmades (doonori tüüp, riskirühm, haigus, vanuserühm, HCT-CI skoor, remissiooni staatus uuringusse kaasamisel ja nende parameetrite erinevad kombinatsioonid) alati treosulfaani raviskeemi kasuks (riskisuhe [HR] FT₁₀ vs FB2 < 1), ainult ühe erandiga (sobitatud, suguluses oleva doonoriga patsientide II riskirühm; HR 1,18 [95% usaldusvahemik 0,61; 2,26]). Täiendavad tulemused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Ravitulemused 24 kuu täitumisel (täielik analüüsikogum)

Parameeter	Treosulfaan	Busulfaan	Riskisuhe ^b (95% usaldusvahemik)	P-väärtus ^b
Patsientide arv	268	283		
Üldine elulemus ^a , % (95% usaldusvahemik)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Retsidiivide/progresseerumiste kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Siirdamisega seotud suremuse kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Kaplani-Meieri hindamiste põhjal; ^b kohandatud doonori tüübi, riskirühma ja keskuse suhtes, kasutades Coxi regressioonimudelit				

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

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

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

Treosulfaanipõhise konditsioneeriva ravi kohta (FT₁₄ raviskeem ± tiotepa; vt lõik 4.2) mittepahaloomuliste haigustega täiskasvanud patsientidel on piiratud teavet. Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise koos konditsioneeriva treosulfaanraviga põhilised näidustused täiskasvanud mittepahaloomuliste haigustega patsientidel on hemoglobiнопaatiad (nt sirprakuline aneemia, raske talasseemia) esmane immuunpuudulikkus, hemofagotsütaarne häire, immuunsüsteemi düsregulatsiooni häire ja luuüdi puudulikkus.

Ühes uuringus raviti 31 mittepahaloomuliste haigustega patsienti FT₁₄ raviskeemiga koos antitümotsüütglobuliiniga. Patsientide vanus oli 0,4...30,5 aastat ja 29%-l olid HCT-CI skoorid > 2. Kõigil patsientidel jäi siirik püsima, mediaanne aeg neutrofiilide püsijäämiseni oli 21 (vahemik 12...46) päeva. Kahe aasta prognoositav üldine elulemus oli 90%. 28 patsiendil (90%) täheldati haiguse täielikku ravivastust, mida mõõdeti kliiniliste sümptomitega ja laborianalüüsides (Burroughs LM *et al.*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Ühes Itaalia rühmas raviti 60 raske talasseemiaga patsienti (vanusevahemik 1...37 aastat; sealhulgas 12 täiskasvanut) FT₁₄ pluss tiotepa raviskeemiga. Kõikidel patsientidel jäi siirik püsima, välja arvatud ühel, kes suri +11. päeval; mediaanne aeg neutrofiilide ja trombotsüütide taastumiseni oli 20 päeva. Mediaanse järelkontrolli kestusega 36 kuud (vahemik 4...73) oli 5 aasta üldise elulemuse tõenäosus 93% (95% usaldusvahemik 83...97%). Laste ja täiskasvanute ravitulemustes erinevusi ei täheldatud (Bernardo ME *et al.*; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

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

Lapsed

Treosulfaanil põhineva konditsioneeriva ravi efektiivsust ja ohutust hinnati 70 patsiendil, kellel oli äge lümfoblastleukeemia, äge müeloidleukeemia, müelodüsplastiline sündroom või juveniilne müelomonotsüütleukeemia ja kellel kasutati konditsioneerivat raviskeemi treosulfaani ja fludarabiiniga koos tiotepaga (n = 65) või ilma (n = 5). Treosulfaani annus kohandati patsiendi kehapindala kohta ja -6., -5. ja -4. päeval enne tüvirakkude infusiooni (päev 0) manustati kahetunnise intravenoosse infusioonina treosulfaani annus 10, 12 või 14 g/m². Kokku 37 patsienti (52,9%) olid alla 12 aasta vanused.

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

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

Treosulfaani/fludarabiini ± tiotepa-põhise konditsioneeriva ravi efektiivsust ja ohutust hinnati veel 51 mittemaliigse haigusega (primaarne immuunpuudulikkus, hemoglobiнопaatia, ainevahetushäire ja luuüdi puudulikkuse kaasasündinud sündroomid) patsiendil. Treosulfaani annus kohandati patsiendi kehapindala kohta ja -6., -5. ja -4. päeval enne tüvirakkude infusiooni (päev 0) manustati kahetunnise intravenoosse infusioonina treosulfaani annus 10, 12 või 14 g/m². Annustamisskeemi kohandati uuringu jooksul vastavalt erinevatele annustele kohaldatavatele kehapindala kategooriatele, selle tagajärjel said 2 patsienti algannusega võrreldes edaspidi suuremat annust. 50 hinnatavat patsienti raviti aktiivse kontrollgrupina busulfaani/fludarabiini ± tiotepa-põhise võrdlusskeemiga. Busulfaani annust kohandati patsiendi kehakaalu järgi ja -7., -6., -5. ja -4. päeval enne siirdamist manustati busulfaani annuses 3,2...4,8 mg/kg ööpäevas. Enamik uuritavaid (84% kummastki rühmas) said intensiivset skeemi, mille kohaselt tiotepa manustati -2. päeval kahe üksikannusena annuses 5 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas. Enamik patsiente olid vanuses 28 päeva kuni 11 aastat (88,2% treosulfaani rühmas ja 80% busulfaani rühmas). Uuringus ei kontrollitud alfat mitme määramise suhtes. Siirikuga (raviga) seotud suremuse puudumise esinemissagedus +100. päevani pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (esmane tulemusnäitaja) oli treosulfaani rühmas 100,0% (90% usaldusvahemik 94,3...100,0%) ja busulfaani rühmas 90,0% (90% usaldusvahemik 80,1...96,0%). Üldine elulemus 1 aasta möödumisel oli treosulfaani rühmas 96,1% (90% usaldusvahemik 88,0...98,8%) ja busulfaani rühmas 88,0% (90% usaldusvahemik 77,9...93,7%). Kokku esines siiriku esmast ebaõnnestumist treosulfaani rühmas 2 patsiendil (3,9%) ja busulfaani rühmas 2 patsiendil (4,0%) ning siiriku teisest ebaõnnestumisest teatati 9 treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi saanud patsiendil (18,4%). Täieliku doonori tüübi kimäärsuse esinemissagedus oli rühmade vahel võrreldav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

Pärast intravenooset manustamist saavutatakse maksimaalsed plasmatasemed infusiooni aja lõpuks. Maksimaalsed sisaldused vereplasmas (keskmine ± standardhälve) olid täiskasvanud patsientidel pärast 10, 12 või 14 g/m² treosulfaani 2-tunnist intravenooset infusiooni vastavalt 306 ±94 µg/ml, 461 ±102 µg/ml ja 494 ±126 µg/ml.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

Intravenoosselt manustatud treosulfaani (kuni 47 g/m²) lõplik poolväärtusaeg ($T_{1/2\beta}$) on ligikaudu 2 tundi. Ligikaudu 25...40% treosulfaani annusest eritub muutumatul kujul uriiniga 24 tunni jooksul, sellest peaaegu 90% esimese 6 tunni jooksul pärast manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kõveraalluse pindala ($AUC_{0-\infty}$) regressioonanalüüs treosulfaani annuse suhtes näitas lineaarset korrelatsiooni.

Neeru- ja maksakahjustus

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

Lapsed

Annuse tavapärasel, lihtsalt kehapindala põhjal arvutamisel saadakse väikese kehapindalaga väiksematel lastel ja imikutel oluliselt suurem kontsentratsioon (AUC) kui noorukitel ja täiskasvanutel. Seetõttu tuleb treosulfaani annustamine lastele kohandada kehapindalaga (vt lõik 4.2), millega saadakse treosulfaani võrreldav ekspositsioon kõigis vanuses lastel ja mis vastab 3 x 14 g/m² annusega täiskasvanutel saavutatavale ekspositsioonile.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Uuringud noorloomadega

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus

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

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

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

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

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

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

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

Trecondi on saadaval 1 või 5 viaali sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Juhised treosulfaani manustamiskõlblikuks muutmiseks:

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

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

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

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05. jaanuar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11/2023

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