

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Üks viaal sisaldab 1 g treosulfaani.

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Üks viaal 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 pahaloomuliste haigustega üle ühe kuu vanustel lastel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

#### Annustamine

##### *Pahaloomulise haigusega täiskasvanud*

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

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

##### *Mittepahaloomulise haigusega täiskasvanud*

Treosulfaani manustatakse kombinatsioonis fludarabiiniga koos tiotepaga või ilma.

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

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

### *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).

### *Lapsed*

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

Soovitav annus ja manustamisskeem on järgmine:

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

<b>Keha pindala (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Treosulfaani annus (g/m<sup>2</sup>)</b>
≤ 0,5	10,0
> 0,5–1,0	12,0
> 1,0	14,0

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

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

### 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 21...24 päeva) suureneb infektsioonide risk. Seetõttu tuleb kaaluda profülaktilise või empiirilise infektsioonivastase ravi (bakteriaalne, viiruslik, seeninfektsioon) kasutamist. Seetõttu tuleb manustada olenevalt näidustusest toetamiseks kasvufaktoreid (G-CSF, GM-CSF), trombotsüüte ja/või vere punaliblesid.

#### Teised pahaloomulised kasvaja

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

#### Mukosiit

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

#### Vaktsiinid

Nõrgestatud elusvaktsiinide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

#### Fertiilsus

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

#### Lapsed

##### *Krambihood*

Esmase immuunpuudulikkusega imikutel ( $\leq 4$  kuu vanused) on esinenud pärast ettevalmistavat treosulfaanravi kombinatsioonis fludarabiini või tsüklofosfamiidiga üksikjuhtudel krambihooget. Seetõttu tuleb  $\leq 4$  kuu vanuseid imikuid jälgida neuroloogiliste kõrvaltoimete tunnuste suhtes. Kuigi ei saa tõestada, et neid põhjustas treosulfaan, võib alla 1 aasta vanustel lastel kaaluda profülaktilist ravi klonasepaamiga.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

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

### *Mähkmedermatiit*

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

### Ekstrasvasatsioon

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

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

Treosulfaani koostoimeid suurte keemiaravi annustega ei täheldatud.

Üksikasjalikud *in vitro* uuringud ei välistanud täielikult treosulfaani kõrgete plasmakontsentratsioonide ja CYP3A4, CYP2C19 või P-gp substraadi vahelisi potentsiaalseid koostoimeid. Seetõttu ei tohi ravi ajal treosulfaaniga manustada kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid (nt digoksiini), mis on CYP3A4, CYP2C19 või P-gp substraadid.

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. Treosulfaanravi ajaks tuleb imetamine katkestada.

### Fertiilsus

Treosulfaan võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust. 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

Treosulafaan 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 (13,1%/11,4%), seedetrakti häired (iiveldus [39,5%/30,7%], stomatiit [36,0%/69,3%], oksendamine [22,5%/43,2%], kõhulahtisus [15,6%/33,0%], kõhuvalu [10,4%/17%]), väsimus (15,1%/2,3%), febriline neutropeenia (11,3%/1,1%), turse (7,8%/0%), lööve (7,2%/12,5%) ningalaniini transaminaasi (ALAT [5,1%/9,1%]), aspartaadi transaminaasi (ASAT [4,4%/8,0%]), gammaglutamüültransferaasi (GGT [3,7%/2,3%]) aktiivsuse ja bilirubiini (18,8%/5,7%) sisalduse tõus.

##### Täiskasvanud

##### *Kõrvaltoimete tabel*

Allpool tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused 5 kliinilise uuringu põhjal (milles osales kokku 564 patsienti), milles uuriti treosulfaani kasutamist kombinatsioonis fludarabiiniga allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina täiskasvanud patsientidel. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

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

Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid*</b>	<b>Väga sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid)  <b>Sage</b> Sepsis <sup>a</sup>  <b>Teadmata</b> Septiline šokk <sup>c</sup>	<b>Sage</b> Infektsioonid (bakteriaalsed, viirus-, seeninfektsioonid), sepsis <sup>a</sup>  <b>Teadmata</b> Septiline šokk <sup>c</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*</b>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired*</b>	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia, febriline neutropeenia	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia, febriline neutropeenia
<b>Immuunsüsteemi häired*</b>	<b>Sage</b> Ülitundlikkus	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<p><b>Sage</b> Söögiisu langus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Hüperglükeemia</p> <p><b>Teadmata</b> Atsidoos<sup>b</sup>, glükoosi taluvuse häired, elektrolüütide tasakaalu häired</p>	<p><b>Sage</b> Söögiisu langus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Hüperglükeemia</p> <p><b>Teadmata</b> Atsidoos<sup>b</sup>, glükoosi taluvuse häired, elektrolüütide tasakaalu häired</p>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<p><b>Sage</b> Unetus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Segasusseisund</p> <p><b>Teadmata</b> Agiteeritus</p>	<p><b>Harv</b> Segasusseisund</p>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<p><b>Sage</b> Peavalu, pearinglus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Perifeerne sensoorne neuropaatia</p> <p><b>Teadmata</b> Entsefalopaatia, intrakraniaalne verejooks, ekstrapüramidaalne häire, minestamine, paresteesia</p>	<p><b>Harv</b> Peavalu, perifeerne sensoorne neuropaatia</p> <p><b>Teadmata</b> Entsefalopaatia, intrakraniaalne verejooks, minestamine</p>
<b>Silma kahjustused</b>	<p><b>Teadmata</b> Silmade kuivus</p>	
<b>Südame häired*</b>	<p><b>Sage</b> Südame rütmihäired (nt kodade virvendus, siinusrütmia)</p> <p><b>Teadmata</b> Südame seiskumine, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, perikardi efusioon</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Südame rütmihäired (nt kodade virvendus, siinusrütmia)</p> <p><b>Teadmata</b> Südame seiskumine, müokardiinfarkt</p>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<p><b>Sage</b> Hüpertensioon, õhetus</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Hematoom, hüpotensioon</p> <p><b>Teadmata</b> Emboolia, verejooks</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Hüpertensioon</p> <p><b>Teadmata</b> Emboolia, verejooks</p>

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<p><b>Sage</b> Düspnoe, ninaverejooks</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Pneumoniit, pleuraefusioon, neelu- või kõripõletik, köha, kõrivalu, luksumine</p> <p><b>Teadmata</b> Orofarüngeaalne valu, hüpoksia, düsfoonia</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Düspnoe, pleuraefusioon, neelu- või kõripõletik</p> <p><b>Harv</b> Ninaverejooks, pneumoniit</p> <p><b>Teadmata</b> Hüpoksia</p>
<b>Seedetrakti häired*</b>	<p><b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu</p> <p><b>Sage</b> Suuvalu, gastriit, düspepsia, kõhukinnisus, düsfaagia</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Suuverejooks, kõhu paisumine, söögitoru või seedetrakti valu, suukuivus</p> <p><b>Teadmata</b> Seedetrakti verejooks, neutropeeniline koliit, ösofagiit, päarakupõletik, suuhaavandid</p>	<p><b>Sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Oksendamine, suuvalu, düsfaagia, suuverejooks, söögitoru või seedetrakti valu</p> <p><b>Teadmata</b> Seedetrakti verejooks, neutropeeniline koliit</p>
<b>Maksa ja sapiteede häired*</b>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Venooklusiiivne maksahaigus, hepatotoksilisus</p> <p><b>Teadmata</b> Maksapuudulikkus, hepatomegalia, maksavalu</p>	<p><b>Harv</b> Venooklusiiivne maksahaigus, hepatotoksilisus</p> <p><b>Teadmata</b> Maksapuudulikkus</p>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><b>Sage</b> Makulopapuloosne lööve, purpur, erüteem, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, sügelus, alopeetsia</p> <p><b>Aeg-ajalt</b> Multiformne erüteem, akneformne dermatiit, lööve, hüperhidroos</p> <p><b>Teadmata</b> Generaliseerunud erüteem, dermatiit, nahanekroos või -haavand, naha hüperpigmentatsioon<sup>d</sup>, nahakuivus</p>	<p><b>Aeg-ajalt</b> Makulo-papuloosne lööve, purpur, erüteem</p> <p><b>Teadmata</b> Nahanekroos</p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><b>Sage</b> Jäsemevalu, seljavalu, luuvalu, artralgia, müalgia</p> <p><b>Teadmata</b> Lihaste nõrkus</p>	<p><b>Harv</b> Jäsemevalu, luuvalu</p>



Organsüsteemi klass	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<b>Sage</b> Äge neerukahjustus, hematuuria  <b>Teadmata</b> Neerupuudulikkus, tsüstiit <sup>c</sup> , düsuuria	<b>Aeg-ajalt</b> Äge neerukahjustus, hematuuria
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<b>Väga sage</b> Asteeniaseisundid (väsimus, asteenia, letargia)  <b>Sage</b> Turse, palavik <sup>e</sup> , külmavärinad  <b>Aeg-ajalt</b> Mittekardiaalne valu rindkeres, valu  <b>Teadmata</b> Reaktsioon süstekohal, külmatunne	<b>Sage</b> Väsimus  <b>Harv</b> Mittekardiaalne valu rindkeres, turse, palavik <sup>e</sup>
<b>Uuringud</b>	<b>Väga sage</b> Bilirubiinisalduse tõus  <b>Sage</b> Transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse tõus, GGT aktiivsuse tõus, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus veres, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus  <b>Teadmata</b> Vere kreatiniinitaseme tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse tõus	<b>Sage</b> Bilirubiinisalduse tõus, transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse tõus, GGT aktiivsuse tõus  <b>Aeg-ajalt</b> Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus  <b>Teadmata</b> Vere LDH sisalduse tõus

\* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

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

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

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

<sup>d</sup> Pronksivärvi pigmentatsioon

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

*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

### Infektsioonid

Infektsioonide üldine esinemissagedus oli 13,1% (74/564). Kõige sagedamat tüüpi infektsioon oli kopsuinfektsioon (12/74 [16,2%]). Patogeenideks olid bakterid (nt stafülokokid, enterokokid, korünebakterid), viirused (nt tsütomegaloviirus [CMV], Epstein-Barri viirus [EBV], herpes) ja seened (nt *Candida*). Infektsioonide esinemissagedus oli väiksem patsientidel, keda raviti annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> treosulfaani ööpäevas -4. kuni -2. päeval (7,7%).

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

Ühel 564 täiskasvanud patsiendist (0,2%) tekkis teine pahaloomuline kasvaja (rinnavähk). Teised uurijad on teatanud veel mõnest teise pahaloomulise kasvaja tekkimise juhust pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi. Pärast pikaajalist ravi suukaudse treosulfaani tavapärase annustega täheldati soliidtuumoritega patsientide seas ägedat müeloidset leukeemiat 1,4%-l 553 patsiendist.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Verehäireid täheldati 67-l 564 täiskasvanud patsiendist (11,9%). Kõige sagedam kõrvaltoime oli febriline neutropeenia (11,3%). Kõige madalamat esinemissagedust täheldati annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas -4. kuni -2. päeval (4,1%).

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

### Südame häired

Südame häireid täheldati 25 patsiendil (4,4%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid südame rütmihäired, nt kodade virvendus (1,2%), siinustahükardia (0,9%), supraventrikulaarne tahhükardia (0,4%) ja ventrikulaarne ekstrasüstol (0,4%). Üksikjuhtudel esines südame seiskumist, südamepuudulikkust ja müokardiinfarkti. Südame häirete esinemissagedus oli väiksem annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas -4. kuni -2. päeval (2,7%).

### Seedetrakti häired

Seedetrakti häireid täheldati 357 patsiendil (63,3%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus (39,5%), stomatiit (36%), oksendamine (22,5%), kõhulahtisus (15,6%) ja kõhuvalu (10,4%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli kõige väiksem annustamisskeemiga 10 g/m<sup>2</sup> ööpäevas -4. kuni -2. päeval (vastavalt 20,4%, 30,3%, 13,1%, 5,0% ja 5,5%).

### Maksa ja sapiteede häired

Venooklusiivse maksahaiguse üldine esinemissagedus oli 0,9% (5/564). Venooklusiivset maksahaigust esines ainult annustamisskeemiga 14 g/m<sup>2</sup> treosulfaani ööpäevas. Ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga ega olnud eluohtlik.

### Lapsed

#### *Kõrvaltoimete tabel*

Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimeid esines kahes kliinilises uuringus (milles osales kokku 88 patsienti; mediaanne vanus 8 aastat [vahemikus 0...17 aastat]), milles treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (ja enamasti koos tiotepaga) manustati allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravina pahaloomuliste või mittepahaloomuliste haigustega lastele. Treosulfaani manustati annusevahemikus 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta 3 järjestikusel päeval.

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), 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)

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*</b>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja <sup>a</sup>	<b>Teadmata</b> Raviga seotud teine pahaloomuline kasvaja <sup>a</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired*</b>	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia  <b>Teadmata</b> Febriilne neutropeenia	<b>Väga sage</b> Müelosupressioon, pantsütopeenia  <b>Teadmata</b> Febriilne neutropeenia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<b>Teadmata</b> Alkaloos, elektrolüütide tasakaalu häired, hüpomagneseemia	<b>Teadmata</b> Alkaloos
<b>Närvisüsteemi häired*</b>	<b>Teadmata</b> Peavalu, paresteesia, krambihood	<b>Teadmata</b> Paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	<b>Teadmata</b> Konjunktivi verejooks, silmade kuivus	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<b>Teadmata</b> Kapillaaride lekke sündroom, hüpertensioon, hüpotensioon	<b>Teadmata</b> Kapillaaride lekke sündroom, hüpertensioon, hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<b>Sage</b> Orofarüingealne valu, ninaverejooks  <b>Teadmata</b> Hüpoksia	<b>Teadmata</b> Hüpoksia
<b>Seedetrakti häired*</b>	<b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu  <b>Sage</b> Düsfaagia, suuvalu  <b>Teadmata</b> Neutropeeniline koliit, pärapõletik, düspepsia, proktiit, seedetrakti valu, kõhukinnisus	<b>Väga sage</b> Stomatiit/mukosiit, iiveldus  <b>Sage</b> Düsfaagia, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu  <b>Teadmata</b> Neutropeeniline koliit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<b>Teadmata</b> Venooklusiivne maksahaigus, hepatomegalia, hepatotoksilisus	<b>Teadmata</b> Venooklusiivne maksahaigus

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

\* Vt üksikasjalikumaid lõike allpool

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

<sup>b</sup> Pronksivärvi pigmentatsioon

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

*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

### Infektsioonid

Infektsioonide üldine esinemissagedus 88 lapsel oli 11,4% (10/88) ja seega võrreldav täiskasvanutel täheldatud sagedusega. 12...17-aastaste laste rühmas (6/35 [17,1%]) oli esinemissagedus suurem kui väiksematel lastel (4/53 [7,5%]).

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

Teised uurijad teatasid viiest teise pahaloomulise kasvaja (müelodüsplastiline sündroom, äge lümfoblastleukeemia, Ewingi sarkoom) tekkimise juhust pärast treosulfaanipõhist konditsioneerivat ravi. Kõik viis last olid saanud allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise esmaste immuunpuudulikkuste raviks, s.t haiguste korral, mis juba ise suurendavad kasvajakate tekkimise riski.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutropeenia mediaanne (25%/75% protsentiilid) kestus oli pahaloomuliste haigustega lastel 21 (16, 26) päeva ja mittepahaloomuliste häiretega patsientidel 24 (17, 26) päeva.

### Närvisüsteemi häired

Krambihooge täheldati entsefaliidi infektsiooni korral ühel 88 lapsest. Ühe uurija algatatud esmase immuunpuudulikkusega lastel läbiviidud uuringu aruandes on loetletud neli krambihoogude tekkimise juhtu pärast teisi treosulfaanil põhinevaid konditsioneerivaid raviskeeme (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Treosulfaani põhiliseks toksiliseks toimeks on sügav müeloblatsioon 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: kasvajakavastased 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 kasvajakavastane toime.

### Farmakodünaamilised toimed

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

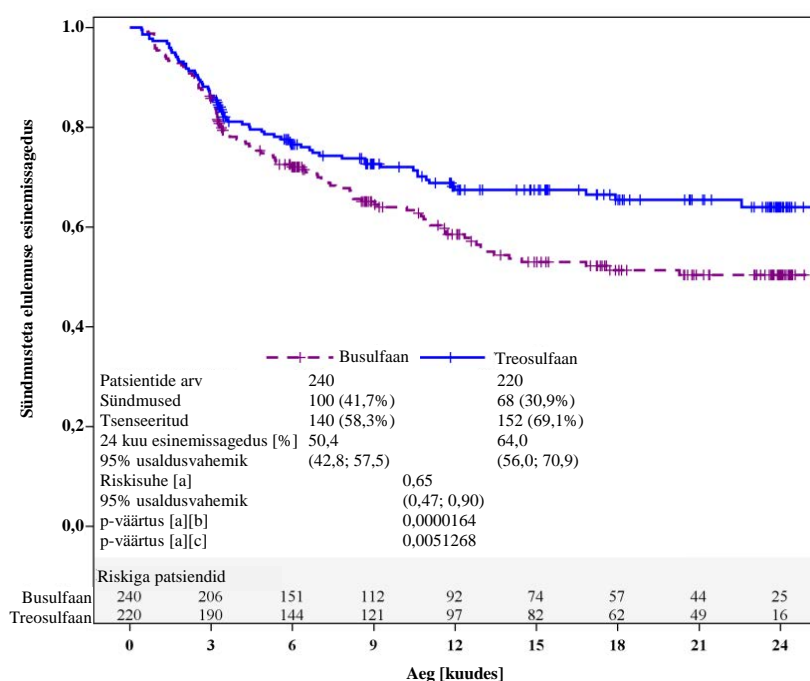
Treosulfaani immunosupressiivsed toimed arvatakse tulenevat selle toksilisusest primitiivsetele ja eri rakuliinide eellasrakkudele, T- ja NK-rakkudele, esmaste ja teiseste lümfaatiliste elundite rakulisuse vähendamisest ja välistavast mõjust 'tsütokiinide tormile', mis eelneb siirik-peremehe-vastu haiguse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

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Keskkes III faasi uuringus randomiseeriti täiskasvanud patsiendid, kellel oli äge müeloidne leukeemia või müelodüsplastiline sündroom ja suurenenud risk standardsete konditsioneerivate raviviiside suhtes kas kõrgema vanuse ( $\geq 50$  aastat) või samaaegsete haiguste tõttu (vereloome tüvirakkude siirdamisega samaaegsete haiguste indeksi [HCT-CI] skoor  $> 2$ ), ravile kas konditsioneeriva raviskeemiga  $3 \times 10 \text{ g/m}^2$  treosulfaani kombinatsioonis fludarabiiniga (FT<sub>10</sub>; n = 220) või intravenoosse busulfaani (koguannus 6,4 mg/kg) ja fludarabiini kombinatsiooni raviskeemiga (FB2; n = 240), millele järgnes allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine. 64%-l patsientidest oli äge müeloidne leukeemia ja 36%-l müelodüsplastiline sündroom. Patsientide mediaanne vanus oli 60 aastat (vahemikus 31...70 aastat); 25% patsientidest olid üle 65 aasta vanused.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli sündmusteta elumus 2 aasta pärast. Sündmustena määratleti haiguse retsidiivi, siiriku ebaõnnestumist või surma (arvestades neist ajaliselt esimest). Tõestati statistiliselt FT<sub>10</sub> mittehalvemust võrdlusravist FB2 (joonis 1).

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



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

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

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

Sündmusteta elumuse analüüsid 2 aasta täitumisel olid erinevates eelnevalt määratletud alarühmades (doonori tüüp, riskirühm, haigus, vanuserühm, HCT-CI skoor, remissiooni staatus uuringusse kaasamisel ja nende parameetrite erinevad kombinatsioonid) alati treosulfaani raviskeemi kasuks (riskisuhe [HR] FT<sub>10</sub> vs FB2  $< 1$ ), ainult ühe erandiga (müelodüsplastilise sündroomiga patsientide I riskirühm; HR 1,14 [95% usaldusvahemik 0,48; 2,63]).

Täiendavad tulemused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Ravitulemused 24 kuu täitumisel (täielik analüüsikogum)

Parameeter	Treosulfaan	Busulfaan	Riskisuhe <sup>b</sup> (95% usaldusvahemik)	P- väärts <sup>b</sup>
Patsientide arv	220	240		
Üldine elulemus <sup>a</sup> ; % (95% usaldusvahemik)	71,3 (63,6; 77,6)	56,4 (48,4; 63,6)	0,61 (0,42; 0,88)	0,0082
Retsiidiivide/progresseerumiste kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	24,6 (17,8; 31,3)	23,3 (17,6; 29,0)	0,87 (0,59; 1,30)	0,5017
Siirdamisega seotud suremuse kumulatiivne esinemissagedus; % (95% usaldusvahemik)	12,1 (8,1; 17,7)	28,2 (21,4; 36,5)	0,54 (0,32; 0,91)	0,0201
<sup>a</sup> Kaplan-Meieri hindamiste põhjal; <sup>b</sup> kohandatud doonori tüübi, riskirühma ja keskuse suhtes, kasutades Coxi regressioonimudelit				

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

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

Parameeter	Treosulfaan	Busulfaan	P-väärtus
Patsientide arv	220	240	
Äge siiriku reaktsioon peremehe vastu, kõik astmed; % (95% usaldusvahemik)	52,1 (45,5; 58,7)	58,8 (52,5; 65,0)	0,1276
Äge siiriku reaktsioon peremehe vastu, III/IV aste; % (95% usaldusvahemik)	6,4 (3,2; 9,6)	9,6 (5,9; 13,3)	0,2099
Krooniline siiriku reaktsioon peremehe vastu, % (95% usaldusvahemik)	60,1 (49,8; 70,3)	60,7 (53,1; 68,4)	0,5236
Ulatuslik krooniline siiriku reaktsioon peremehe vastu <sup>a</sup> , % (95% usaldusvahemik)	18,4 (12,0; 24,8)	26,1 (19,2; 33,1)	0,1099
<sup>a</sup> Kuni 2 aastat pärast allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist			

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

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

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

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

### Lapsed

Treosulfaanil põhineva konditsioneeriva ravi efektiivsust ja ohutust hinnati 70 patsiendil, kellel oli äge lümfoblastleukeemia, äge müeloidleukeemia, müelodüsplastiline sündroom või juveniilne müelomonotsüütleukeemia ja kellel kasutati konditsioneerivat raviskeemi treosulfaani ja fludarabiiniga koos tiotepaga (n = 65) või ilma (n = 5) (vt lõik 4.2). Kokku 37 patsienti (52,9%) olid alla 12 aasta vanused.

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

Üldine elulemus 12 kuu täitumisel on 91,4% (90% usaldusvahemik 83,9...95,5%). 70 patsiendist suri kokku 7 (10,0%), kaks patsienti retsidiivi/progresseerumise, kolm patsienti seoses siirikuga ja veel kaks patsienti muudel põhjustel. Siirikuga seotud suremuse puudumise esinemissagedus +100. päevani pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (esmane tulemusnäitaja) on 98,6% (90% usaldusvahemik 93,4...99,7%), kuna üks 70 patsiendist suri siirdamise/raviga seotud põhjusel enne +100. päeva pärast vereloome tüvirakkude siirdamist. Siirdamisega seotud suremus 12 kuu täitumiseni on 2,9% (90% usaldusvahemik 0,9...8,9%). 11 patsiendil tekkis retsidiiv/progresseerumine. Retsidiivide/progresseerumise kumulatiivne esinemissagedus +12. kuul on 15,7% (90% usaldusvahemik 8,6...22,9%).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama treosulfaanipõhise konditsioneeriva raviga läbi viidud uuringute tulemusi mittepahaloomuliste haigustega laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

### Imendumine

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

### Jaotumine

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



Kontsentratsioonidel kuni 100 µm ei ole treosulfaanil ühest toimet CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4 aktiivsusele *in vitro*. Seetõttu treosulfaan tõenäoliselt ei osale potentsiaalsetes CYP450-vahendatud koostoimetes ega soodusta neid *in vivo*.

### Eritumine

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

Intravenoosselt manustatud treosulfaani (kuni 47 g/m<sup>2</sup>) 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

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Avaldatud andmed hiirte ja rottide ravi kohta L-diepoksübutaaniga (treosulfaani alküülv 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 2 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 III tüüpi klaasviaal, kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, sisaldab 1 g treosulfaani.

### Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Värvitu III 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 (soovitav on kasutada vastavaid ühekordselt kasutatavaid kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski). Saastunud kehaosi tuleb hoolikalt loputada vee ja seebiga, silmi tuleb loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel, mis on varustatud laminaarse õhuvooluga ja kaetud vedelikku mitteläbilaskva, absorbeeriva ühekordselt kasutatava kattega. Tsütotoksiliste ravimite manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatud vahendite (süstlad, nõelad jms) hävitamisel tuleb olla hoolikas ja rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid. 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 alges 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 kasvajavastaste 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**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

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

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

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

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

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

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber  
Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber  
Treasulfaan

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber.

1 g

5 g

1 viaal

5 viaali

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

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

Tuleb järgida juhiseid kasvajavastaste ainete ohutuks hävitamiseks.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **Viaali etikett**

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

Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

Treosulfaan

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

Üks viaal sisaldab 1 g treosulfaani.

Üks viaal sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

#### **3. ABIAINED**

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

Infusioonilahuse pulber.

1 g

5 g

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

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Tsütotoksiline.

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

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

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

Treosulfaan

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

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

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

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

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

##### **Ärge kasutage Trecondit:**

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

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

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

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

Trecondi võib suurendada tulevikus uue vähi tekkimise ohtu.

Kuna selle ravimi sagedane kõrvaltoime on suu limaskesta põletik, peaksite pöörama tähelepanu piisavale suu hügieenile. Soovitatav on kasutada profülaktiliselt suuloputusvahendeid (nt barjääri tekitavaid

kaitsvaid aineid, mikroobidevastaseid aineid) või hoida suuõõnes jääd (vähendab verevoolu suu limaskestast ja rakuni jõudvat treosulfaani kogust).

Ravi ajal treosulfaaniga ei tohi te saada elusvaktsiine.

Trecondi võib kutsuda esile menopausi (menstruatsioonide puudumise) sümptomeid.

### **Lapsed ja noorukid**

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

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

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

### **Muud ravimid ja Trecondi**

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

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

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

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

Enne ravi alustamist selle ravimiga peate imetamise lõpetama.

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

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

## **3. Kuidas Trecondit kasutada**

### **Kasutamine täiskasvanutel**

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis fludarabiiniga. Soovitatav annus on 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta (arvutatud teie pikkuse ja kehakaalu põhjal).

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis fludarabiiniga ja enamikul juhtudel ka koos tiotepaga. Soovitatav annus on 10...14 g/m<sup>2</sup> kehapindala kohta.

### **Kuidas Trecondit manustatakse**

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

## **Kui teile manustatakse Trecondit rohkem kui ette nähtud**

Kuna seda ravimit manustab teile arst, manustatakse teile õige annus. Kui aga arvate, et olete saanud seda ravimit rohkem, kui ette nähtud, öelge seda niipea kui võimalik oma arstile või meditsiiniõele.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Treosulfaaniga ravimise või siirdamisprotseduuri kõige tõsisemad kõrvaltoimed on järgmised:

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

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

### Täiskasvanud

Allpool on loetletud kõik muud kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi.

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

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

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

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

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

- kõrge veresuhkur
- segasus

- käte või jalgade närvihäired, mille sümptomiteks on tuimus, tundlikkuse vähenemine või suurenemine, kipitustunne, kõrvetav valu (perifeerne sensoorne neuropaatia)
- verevalumid, madal vererõhk
- vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon), kõripõletik, häälepaelte põletik või valu, köha, luksumine
- suuveerjooks, paisumistunne, söögitoru- või maovalu, suukuivus
- maksakahjustus
- lööve punaste laikudega, mille keskel on vahel lillad või villilised alad (multiformne erüteem), akne, lööve, liighigistamine
- rindkerevalu, valu

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

- verenakkusest põhjustatud eluohtlik seisund (septiline šokk)
- keemiaravist põhjustatud muu vähk (teine pahaloomuline kasvaja)
- vere happesuse suurenemine, häired veresuhkru taseme reguleerimisel, ebanormaalne vere elektrolüütide sisaldus (vere soolade sisaldus)
- rahutus
- ajufunktsiooni häire (entsefalopaatia), ajuveerjooks, rahutud, korduvad või tahtmatud liigutused ja kiire kõne (ekstrapüramidaalne häire), minestamine, kipitustunne, torkimistunne või tuimus (paresteesia)
- silmade kuivus
- süda ei pumpa keha vajadusteks piisavalt verd (südamepuudulikkus), südameinfarkt, vedeliku sisaldumine südamepaunas (perikardi efusioon)
- veresoone ummistus (emboolia), verejooks
- kõrivalu, koe hapnikuvarustuse vähenemine (hüpoksia), hääle kähedus
- seedetrakti verejooks, jämesoolepõletik, söögitorupõletik, pärapõletik, suuhaavand
- maksapuudulikkus, maksa suurenemine, maksavalu
- nahapunetus (generaliseerunud erüteem), nahapõletik (dermatiit), nahakoe kärbumine, nahahaavand, naha pronksivärvi pigmentatsioon, nahakuivus
- lihasnõrkus
- neerupuudulikkus, põiepõletik (tsüstiit), valu urineerimisel (düsuuria)
- valu või põletik süstekohal, külmatunne
- vere kreatiniinisalduse tõus (aine, mida neerud normaalselt uriini kaudu väljutavad), vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus (koe- või rakukahjustust näitav aine)

### Lapsed ja noorukid

Allpool on loetletud kõik muud kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi.

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

- limaskestapõletik, eelkõige suus (haavanditega), kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu
- sügelus
- palavik

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

- kõrivalu, ninaveerjooksud
- neelamisraskus, suuvalu
- nahapunetus ja -koorumine enamikul kehas (eksfoliativne dermatiit), lööve punaste lamedate laikude või nahast kõrgemate kupladega (makulopapuloosne lööve), lööve, nahapunetus (erüteem), nahavalu, naha pronksivärvi pigmentatsioon, juuste väljalangemine
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus (maksa pigment, sageli maksehäirete tunnus)

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

- keemiaravist põhjustatud muu vähk (teine pahaloomuline kasvaja)



- vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- vere normaalsest madalam happesus (alkaloos), elektrolüütide ebanormaalne sisaldus veres, vere magneesiumisisalduse vähenemine
- peavalu, kipitus- või torkimistunne või tuimus (paresteesia), krambihood
- silmade veritsemine, silmade kuivus
- vere leke kapillaaridest (väikestest veresoontest), kõrge vererõhk, madal vererõhk
- kehapiirkondade hapnikuvarustuse vähenemine (hüpoksia)
- jämesoolepõletik, pärapõletik, seedehäire, pärasoole limaskesta põletik, seedetrakti valu, kõhukinnisus
- maksa suurenemine, maksakahjustus
- nahahaavand, lööve punaste laikudega, mille keskel on vahel lillad või villilised alad (multiformne erüteem), nahapõletik, vedelikuga täidetud villidega nahaseisund (bulloosne dermatiit), akne, jalgade ja käte sündroom (peopesade või jalataldade kipitustunne, tuimus, valulik turse või punetus), mähkmelööve haavanditega päraku ümbruse piirkonnas
- käte- või jalavalu
- neerufunktsiooni halvenemine, neerupuudulikkus, põiepõletik (tsüstiit)
- munandite naha punetus
- külmavärinad, väsimus, valu
- maksaensüümi (gammaglutamüüli transferaas) aktiivsuse tõus veres

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **5. Kuidas Trecondit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitustingimusi pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist vt allpool teabest tervishoiutöötajatele.

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

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

### **Mida Trecondi sisaldab**

Toimeaine on treosulfaan. See ravim ei sisalda muid koostisaineid.

#### Trecondi 1 g infusioonilahuse pulber

1 viaal sisaldab 1 g treosulfaani.

#### Trecondi 5 g infusioonilahuse pulber

1 viaal sisaldab 5 g treosulfaani.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg treosulfaani.

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

Valge kristalliline pulber klaasviaalis kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega. Trecondi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali (III tüüpi klaasist).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

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

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

### **Muud teabeallikad**

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

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

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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

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

Juhised treosulfaani manustamiskõlblikuks muutmiseks:

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

### Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus

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

Pärast lahustamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) lahusega on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 2 ööpäeva jooksul temperatuuril 25 °C.

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

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

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