

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trecondi 1 g poeder voor oplossing voor infusie

Trecondi 5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trecondi 1 g poeder voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g poeder voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 g treosulfan.

Na reconstitutie zoals beschreven in rubriek 6.6 bevat 1 ml oplossing voor infusie 50 mg treosulfan.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit, kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Treosulfan in combinatie met fludarabine is geïndiceerd als onderdeel van conditioneringsbehandeling voorafgaand aan allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (alloHSCT) bij volwassen patiënten en bij pediatrische patiënten ouder dan één maand met maligne en niet-maligne aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De toediening van treosulfan moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met conditioneringsbehandeling gevolgd door alloHSCT.

Dosering

Volwassenen met een maligne aandoening

Treosulfan wordt gegeven in combinatie met fludarabine.

Aanbevolen dosis en toedieningschema:

- treosulfan 10 g/m² lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) per dag als intraveneuze infusie gedurende twee uur, gegeven op drie opeenvolgende dagen (dag -4, -3, -2) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis treosulfan is 30 g/m²;
- fludarabine 30 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze infusie gedurende 0,5 uur, gegeven op vijf opeenvolgende dagen (dag -6, -5, -4, -3, -2) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis fludarabine is 150 mg/m²;
- treosulfan moet vóór fludarabine worden toegediend op dag -4, -3, -2 (FT₁₀-schema).

Volwassenen met een niet-maligne aandoening

Treosulfan wordt gegeven in combinatie met fludarabine met of zonder thiotepa.

Aanbevolen dosis en toedieningsschema:

- treosulfan 14 g/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze infusie gedurende twee uur, gegeven op drie opeenvolgende dagen (dag -6, -5, -4) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis treosulfan is 42 g/m²;
- fludarabine 30 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze infusie gedurende 0,5 uur, gegeven op vijf opeenvolgende dagen (dag -7, -6, -5, -4, -3) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis fludarabine is 150 mg/m²;
- treosulfan moet vóór fludarabine worden toegediend op dag -6, -5, -4 (FT₁₄-schema).
- thiotepa 5 mg/kg tweemaal daags, gegeven als twee intraveneuze infusies gedurende 2 - 4 uur op dag -2 voorafgaand aan stamceltransfusie (dag 0).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten ouder dan 1 maand

Treosulfan wordt gegeven in combinatie met fludarabine, met thiotepa (intensief schema; FT₁₀₋₁₄TT-schema) of zonder thiotepa (FT₁₀₋₁₄-schema).

Aanbevolen dosis en toedieningsschema:

- treosulfan 10 - 14 g/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze infusie gedurende twee uur, gegeven op drie opeenvolgende dagen (dag -6, -5, -4) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis treosulfan is 30 - 42 g/m²;
De dosis treosulfan moet als volgt worden aangepast aan het lichaamsoppervlak van de patiënt (zie rubriek 5.2):

Lichaamsoppervlak (m ²)	Dosis treosulfan (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 tot < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- fludarabine 30 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze infusie gedurende 0,5 uur, gegeven op vijf opeenvolgende dagen (dag -7, -6, -5, -4, -3) voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). De totale dosis fludarabine is 150 mg/m²;
- treosulfan moet vóór fludarabine worden toegediend;
- thiotepa (intensief schema van 5 mg/kg tweemaal daags), gegeven als twee intraveneuze infusies gedurende 2 - 4 uur op dag -2 voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0).

De veiligheid en werkzaamheid van treosulfan bij kinderen jonger dan 1 maand zijn nog niet vastgesteld.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor subgroepen van oudere patiënten.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor een lichte tot matige functiestoornis, maar treosulfan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige functiestoornis (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Treosulfan is bestemd voor intraveneus gebruik als infusie gedurende twee uur.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Bij het hanteren van treosulfan moet inhalatie, contact met de huid of slijmvliezen worden vermeden. Zwanger personeel mag geen cytotoxische middelen hanteren.

Maak bij intraveneuze toediening gebruik van een veilige techniek om extravasatie te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof
- Actieve infectieziekte die niet onder controle is
- Ernstige, gelijktijdige hart-, long-, lever- of nierfunctiestoornis
- Fanconi-anemie en andere stoornissen in DNA-herstel
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Toediening van een levend vaccin

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Ernstige myelosuppressie met pancytopenie is het gewenste therapeutische effect van conditioneringsbehandeling op basis van treosulfan en komt voor bij alle patiënten. Daarom wordt aanbevolen om regelmatig het aantal bloedcellen te controleren totdat het hematopoëtische systeem zich heeft hersteld.

Tijdens fasen met ernstige neutropenie (de mediane duur van de neutropene periode bedraagt 14 - 17,5 dagen bij volwassenen en 20 - 22 dagen bij pediatrie patiënten) bestaat er een verhoogd risico op infectie. Overweeg daarom profylactische of empirische anti-infectieuze behandeling (bacterieel, viraal, fungaal). Indien aangewezen, moet ondersteuning worden geboden in de vorm van groeifactoren (G-CSF, GM-CSF), bloedplaatjes en/of rode bloedcellen.

Secundaire maligniteiten

Secundaire maligniteiten zijn algemeen vastgestelde complicaties bij langdurig overlevenden na alloHSCT. In welke mate treosulfan bijdraagt aan het optreden hiervan is niet bekend. Het mogelijke risico van een secundaire maligniteit moet aan de patiënt worden uitgelegd. Op basis van gegevens bij de mens is treosulfan door het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (International Agency for Research on Cancer, IARC) ingedeeld als zijnde carcinogeen voor de mens.

Mucositis

Orale mucositis (met inbegrip van zeer ernstige orale mucositis) is een zeer vaak voorkomende bijwerking van conditionering op basis van treosulfan gevolgd door alloHSCT (zie rubriek 4.8). Het gebruik van profylaxe tegen mucositis (bijv. topische antimicrobiële middelen, barrièrebeschermende middelen (mucosaprotectiva), ijs en een goede mondhygiëne) wordt aanbevolen.

Vaccins

Gelijktijdig gebruik van levende, verzwakte vaccins wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Treosulfan kan de vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden. Daarom wordt mannen die met treosulfan behandeld worden, aangeraden om geen kind te verwekken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling en om vóór de behandeling advies in te winnen over cryopreservatie van sperma wegens de kans op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met treosulfan. Ovariële suppressie en amenorroe met menopauzale symptomen komen vaak voor bij premenopauzale patiënten (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Insulten

Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van insulten bij zuigelingen (≤ 4 maanden oud) met primaire immunodeficiënties na conditioneringsbehandeling met treosulfan in combinatie met fludarabine of cyclofosfamide. Daarom moeten zuigelingen in de leeftijd ≤ 4 maanden gecontroleerd worden op tekenen van neurologische bijwerkingen. Hoewel niet bewezen kan worden dat treosulfan hiervan de oorzaak was, kan het gebruik van clonazepam als profylaxe eventueel overwogen worden voor kinderen jonger dan 1 jaar.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er was een significant verband tussen leeftijd en respiratoire toxiciteit bij pediatrische patiënten die behandeld werden met conditionering op basis van treosulfan.

Bij kinderen jonger dan één jaar (voornamelijk met niet-maligne aandoeningen, met name immunodeficiënties) deed zich meer respiratoire toxiciteit van graad III/IV voor, mogelijk als gevolg van longinfecties die reeds aanwezig waren vóór aanvang van de conditioneringsbehandeling.

Luijdermatitis

Bij kleine kinderen kan luijdermatitis optreden als gevolg van de uitscheiding van treosulfan in de urine. Verschoon luiers daarom regelmatig tijdens de eerste 6 - 8 uur na elke infusie met treosulfan.

Extravasatie

Treosulfan wordt beschouwd als een irriterende stof. Maak bij intraveneuze toepassing gebruik van een veilige techniek. Bij vermoedelijke extravasatie moeten algemene veiligheidsmaatregelen worden getroffen. Er kan geen specifieke maatregel worden aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij hooggedoseerde chemotherapie met treosulfan zijn geen interacties waargenomen.

In gedetailleerd *in-vitro*-onderzoek werden mogelijke interacties tussen hoge plasmaconcentraties treosulfan en CYP3A4, CYP2C19 of P-glycoproteïne-substraten (P-gp) niet volledig uitgesloten. Op fysiologie gebaseerd farmacokinetisch modelleren voorspelde een zwakke (AUC-ratio $\geq 1,25$ en < 2) tot matige (AUC-ratio ≥ 2 en < 5) interactie voor CYP3A4, een zwakke interactie voor CYP2C19, en een verwaarloosbare (AUC-ratio $< 1,25$) interactie voor P-gp. Daarom mogen geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index (bijv. digoxine) die een substraat zijn voor CYP3A4 of CYP2C19 niet worden toegediend tijdens de behandeling met treosulfan.

Gezien de algemene timing van de behandelingen en de respectieve farmacokinetische eigenschappen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (bijv. halfwaardetijd), kan het interactiepotentieel worden verminderd tot 'geen interactie' (AUC-ratio $< 1,25$), als alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen 2 uur vóór of 8 uur na de 2 uur durende intraveneuze infusie van treosulfan worden toegediend.

Het effect van treosulfan op de farmacokinetiek van fludarabine is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van treosulfan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Treosulfan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of treosulfan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met treosulfan.

Vruchtbaarheid

Treosulfan kan de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen nadelig beïnvloeden (zie rubriek 4.4). Mannen moeten vóór de behandeling advies inwinnen over cryopreservatie van sperma wegens de kans op irreversibele onvruchtbaarheid.

Zoals bekend voor andere alkylerende conditioneringsmiddelen kan treosulfan ovariële suppressie en amenorroe met menopauzale symptomen veroorzaken bij premenopauzale vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Treosulfan heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De kans bestaat dat bepaalde bijwerkingen van treosulfan, zoals nausea, braken of duizeligheid, deze functies kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige myelosuppressie/pancytopenie is het gewenste therapeutische effect van een conditioneringsbehandeling en komt voor bij alle patiënten. Het aantal bloedcellen herstelt zich doorgaans na HSCT.

De vaakst waargenomen bijwerkingen (bij volwassenen/pediatrie patiënten) na conditionering op basis van treosulfan gevolgd door alloHSCT zijn algemene infecties (10,1%/11,6%), maagdarmsletselaandoeningen (nausea [38,0%/26,4%], stomatitis [36,4%/66,1%], braken [22,5%/42,1%], diarree [14,4%/33,1%], abdominale pijn [9,6%/17,4%]), vermoeidheid (14,4%/1,7%), hepatotoxiciteit (0,3%/26,4%), febrile neutropenie (10,1%/1,7%), verminderde eetlust (8,0%/0,8%), maculopapuleuze rash (5,2%/7,4%), pruritus (2,8%/10,7%), alopecia (1,5%/9,9%), pyrexie (4,1%/13,2%), oedeem (6,2%/0,8%), rash (0,7%/5,8%) en verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT [4,9%/10,7%]), aspartaataminotransferase (ASAT [4,1%/6,6%]) en bilirubine (17,1%/6,6%).

Volwassenen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van gemelde bijwerkingen in de tabel hieronder zijn afgeleid van 5 klinische onderzoeken (met in totaal 613 patiënten) waarin treosulfan in combinatie met fludarabine werd onderzocht als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan alloHSCT bij volwassen patiënten. Treosulfan werd toegediend met een dosisbereik van 10 - 14 g/m² lichaamsoppervlak op 3 opeenvolgende dagen.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Alle bijwerkingen/frequentie	Bijwerkingen van graad 3 - 4/frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Vaak Infecties (bacterieel, viraal, fungaal), sepsis ^a Niet bekend Septische shock ^c	Vaak Infecties (bacterieel, viraal, fungaal), sepsis ^a Niet bekend Septische shock ^c
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	Niet bekend Behandelingsgerelateerde secundaire maligniteit	Niet bekend Behandelingsgerelateerde secundaire maligniteit
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen*	Zeer vaak Myelosuppressie, pancytopenie, febriële neutropenie	Zeer vaak Myelosuppressie, pancytopenie, febriële neutropenie
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak Verminderde eetlust Soms Glucosetolerantie aangetast, waaronder hyperglykemie en hypoglykemie Niet bekend Acidose ^b	Vaak Verminderde eetlust Soms Glucosetolerantie aangetast, waaronder hyperglykemie en hypoglykemie Niet bekend Acidose ^b
Psychische stoornissen	Vaak Insomnia Soms Verwarde toestand	Niet bekend Verwarde toestand
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak Hoofdpijn, duizeligheid Soms Intracranieële bloeding, perifere sensorische neuropathie Niet bekend Encefalopathie, extrapiramidale aandoening, syncope, paresthesie	Soms Hoofdpijn Niet bekend Encefalopathie, intracranieële bloeding, syncope, perifere sensorische neuropathie
Oogaandoeningen	Niet bekend Droog oog	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms Vertigo	
Hartaandoeningen*	Vaak Hartaritmieën (bijv. atriale fibrillatie, sinusaritmie) Niet bekend Hartstilstand, hartfalen, myocardinfarct, pericardeffusie	Soms Hartaritmieën (bijv. atriale fibrillatie, sinusaritmie) Niet bekend Hartstilstand, myocardinfarct

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Alle bijwerkingen/frequentie	Bijwerkingen van graad 3 - 4/frequentie
Bloedvat-aandoeningen	<p>Vaak Hypertensie, hypotensie, overmatig blozen</p> <p>Soms Hematoom</p> <p>Niet bekend Embolie</p>	<p>Soms Hypertensie</p> <p>Niet bekend Embolie</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<p>Vaak Dyspneu, bloedneus</p> <p>Soms Pneumonitis, pleurale effusie, farynx- of strottenhoofdontsteking, orofaryngeale pijn, hik</p> <p>Niet bekend Laryngeale pijn, hoesten, dysfonie</p>	<p>Soms Dyspneu</p> <p>Niet bekend Pneumonitis, pleurale effusie, farynxontsteking, bloedneus</p>
Maagdarmstelsel-aandoeningen*	<p>Zeer vaak Stomatitis/mucositis, diarree, nausea, braken</p> <p>Vaak Orale pijn, gastritis, dyspepsie, constipatie, dysfagie, abdominale pijn, oesofageale of gastro-intestinale pijn</p> <p>Soms Mondbloeding, abdominale distensie, droge mond</p> <p>Niet bekend Buikbloeding, neutropene colitis, oesofagitis, anale ontsteking</p>	<p>Vaak Stomatitis/mucositis, diarree, nausea, abdominale pijn</p> <p>Soms Braken, orale pijn, dysfagie, oesofageale of gastro-intestinale pijn</p> <p>Niet bekend Buik- of mondbloeding, neutropene colitis</p>
Lever- en galaandoeningen*	<p>Soms Veno-occlusieve leverziekte</p> <p>Niet bekend Hepatotoxiciteit, hepatomegalie</p>	<p>Niet bekend Veno-occlusieve leverziekte, hepatotoxiciteit</p>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	<p>Vaak Maculopapuleuze rash, purpura, erytheem, palmoplantair erythrodyesthesiesyndroom, pruritus, alopecia</p> <p>Soms Erythema multiforme, acneiforme dermatitis, rash, droge huid</p> <p>Niet bekend Huidnecrose of -ulcus, dermatitis, huidhyperpigmentatie^d</p>	<p>Soms Maculopapuleuze rash</p> <p>Niet bekend Huidnecrose, purpura, erytheem</p>

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Alle bijwerkingen/frequentie	Bijwerkingen van graad 3 - 4/frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak Pijn in een ledemaat, rugpijn, botpijn, artralgie Soms Myalgie	Niet bekend Pijn in een ledemaat, botpijn
Nier- en urineweg-aandoeningen	Vaak Acuut nierletsel, hematurie Soms Urinewegpijn Niet bekend Renaal falen, hemorragische cystitis ^c , dysurie	Soms Acuut nierletsel Niet bekend Hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Asthenie-aandoeningen (vermoeidheid, asthenie, lethargie) Vaak Oedeem, pyrexie ^e , koude rillingen Soms Niet-cardiale borstkaspijn, pijn	Vaak Vermoeidheid Niet bekend Niet-cardiale borstkaspijn, pyrexie ^e
Onderzoeken	Zeer vaak Bloed bilirubine verhoogd Vaak Transaminasen (ALAT/ASAT) verhoogd, γ GT verhoogd, C-reactieve proteïne verhoogd, gewicht verlaagd, gewicht verhoogd Soms Bloed alkalische fosfatase verhoogd Niet bekend Bloed lactaatdehydrogenase (LDH) verhoogd	Vaak Bloed bilirubine verhoogd, transaminasen (ALAT/ASAT) verhoogd, γ GT verhoogd Soms C-reactieve proteïne verhoogd Niet bekend Bloed alkalische fosfatase verhoogd

* Zie gedetailleerde rubrieken hieronder

^a Klinisch of microbiologisch gedocumenteerde infectie met neutropenie graad 3 of 4 (absolute neutrofielentelling [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) en sepsis

^b Acidose kan een gevolg zijn van de afgifte van methaansulfonzuur door de activatie/splitsing van treosulfan in het plasma

^c Casusmeldingen (> 2) na conditionering op basis van treosulfan verkregen uit andere bronnen

^d Geelbruine pigmentatie

^e Koorts in afwezigheid van neutropenie, waarbij neutropenie gedefinieerd is als ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Algemene infecties

De totale incidentie van infecties was 10,1% (62/613). Hieronder valt de incidentie voor bacteriële, virale en schimmelinfecties (50/613; 8,1%) en voor algemene sepsis (12/613; 2%). Het meest frequente type infectie was longinfectie (10/62 [16,1%]). Pathogenen waren bacteriën (bijv.

Staphylococcus, Enterococcus, Corynebacterium), virussen (bijv. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) alsook schimmels (bijv. candida). Algemene sepsis omvat sepsis (9/613; 1,5%), stafylokokkensepsis (2/613; 0,3%) en enterokokkensepsis (1/613; 0,2%). Het aantal infecties was het laagst bij patiënten die behandeld werden met het doseringsschema van 10 g/m² treosulfan per dag, van dag -4 tot -2 (8,1%).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Bij één van de 613 volwassen patiënten (0,2%) ontstond er een tweede maligniteit (borstkanker). Door andere onderzoeksartsen werden enkele andere gevallen van secundaire maligniteit na conditionering op basis van treosulfan gemeld. Na langdurige behandeling met conventionele doses orale treosulfan bij patiënten met solide tumoren werd bij 1,4% van de 553 patiënten acute myeloïde leukemie vastgesteld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bij 62 van de 613 volwassen patiënten werden bloedaandoeningen vastgesteld (10,1%). De meest frequente bijwerking was febrile neutropenie (10,1%). De laagste incidentie werd gezien met het doseringsschema van 10 g/m²/dag, dag -4 tot -2 (4,4%).

De mediane duur van neutropenie (25%/75%-percentiel) was 14 (12; 20) dagen met een dosis treosulfan van 10 g/m² en 17,5 (14; 21) dagen met een dosis treosulfan van 14 g/m².

Hartaandoeningen

Bij 21 patiënten werden hartaandoeningen waargenomen (3,4%). De meest frequente bijwerkingen waren hartaritmieën, bijv. atriale fibrillatie (1,0%), sinustachycardie (0,8%), supraventriculaire tachycardie (0,3%) en ventriculaire extrasystole (0,3%). Er waren geïsoleerde gevallen van hartstilstand, hartfalen en myocardinfarct. De laagste frequentie van hartaandoeningen werd gezien met het doseringsschema van 10 g/m²/dag, dag -4 tot -2 (2,6%).

Maagdarmstelselaandoeningen

Bij 379 patiënten (61,8%) werden maagdarmstelselaandoeningen waargenomen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren nausea (38,0%), stomatitis (36,4%), braken (22,5%), diarree (14,4%) en abdominale pijn (9,6%). De laagste frequenties van deze bijwerkingen werden gezien met het doseringsschema van 10 g/m² per dag, dag -4 tot -2 (respectievelijk 21,5%; 32,2%; 14,8%; 5,9% en 6,7%).

Lever- en galaandoeningen

De totale incidentie van veno-occlusieve leverziekte (VOD) was 0,8% (5/613). VOD kwam alleen voor met het doseringsschema van 14 g treosulfan/m²/dag. Geen van deze gevallen was fataal of levensbedreigend.

Pediatrische patiënten

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in de tabel hieronder zijn afgeleid van twee klinische onderzoeken (met in totaal 121 patiënten; mediane leeftijd 7 jaar [spreiding 0 - 17 jaar]) waarin treosulfan in combinatie met fludarabine (en meestal aangevuld met thiotepa) werd toegediend als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan alloHSCT bij pediatrische patiënten met maligne of niet-maligne aandoeningen. Treosulfan werd toegediend met een dosisbereik van 10 - 14 g/m² lichaamsoppervlak op drie opeenvolgende dagen.

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer

zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Alle bijwerkingen/frequentie	Bijwerkingen van graad 3 - 4/frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Zeer vaak Infecties (bacterieel, viraal, fungaal)	Vaak Infecties (bacterieel, viraal, fungaal)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	Niet bekend Behandelingsgerelateerde secundaire maligniteit ^a	Niet bekend Behandelingsgerelateerde secundaire maligniteit ^a
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	Zeer vaak Myelosuppressie, pancytopenie Niet bekend Febriële neutropenie	Zeer vaak Myelosuppressie, pancytopenie Niet bekend Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend Alkalose, elektrolytevenwichtstoornis, hypomagnesiëmie, verminderde eetlust	Niet bekend Alkalose
Zenuwstelselaandoeningen*	Vaak Hoofdpijn Niet bekend Insult, paresthesie	Niet bekend Paresthesie
Oogaandoeningen	Niet bekend Conjunctivale bloeding, droog oog	
Bloedvataandoeningen	Niet bekend Capillaireleksyndroom, hypertensie, hypotensie	Niet bekend Capillaireleksyndroom, hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Orofaryngeale pijn, bloedneus Niet bekend Hypoxie, hoesten	Niet bekend Hypoxie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Stomatitis/mucositis, diarree, nausea, braken, abdominale pijn Vaak Dysfagie, anale ontsteking, orale pijn Niet bekend Neutropene colitis, dyspepsie, proctitis, gingivale pijn, oesofageale pijn, constipatie	Zeer vaak Stomatitis/mucositis Vaak Dysfagie, diarree, nausea, braken Niet bekend Neutropene colitis, abdominale pijn, oesofageale pijn
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Hepatotoxiciteit Niet bekend Veno-occlusieve leverziekte, hepatomegalie	

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Alle bijwerkingen/frequentie	Bijwerkingen van graad 3 - 4/frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p>Zeer vaak Pruritus, alopecia</p> <p>Vaak Exfoliatieve dermatitis, maculopapuleuze rash, rash, erytheem, urticaria, huidpijn, huidhyperpigmentatie^b</p> <p>Niet bekend Huidulcus, erythema multiforme, bulleuze dermatitis, acneïforme dermatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, luierdermatitis^a</p>	<p>Vaak Exfoliatieve dermatitis, maculopapuleuze rash</p> <p>Niet bekend Erytheem</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p>Niet bekend Pijn in een ledemaat</p>	
Nier- en urinewegaandoeningen	<p>Niet bekend Acuut nierletsel, renaal falen, cystitis niet-infectieus, hematurie</p>	<p>Niet bekend Acuut nierletsel, renaal falen, cystitis niet-infectieus</p>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<p>Niet bekend Scrotaal erytheem, peniele pijn</p>	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p>Zeer vaak Pyrexie^c</p> <p>Vaak Koude rillingen</p> <p>Niet bekend Gezichtsoedeem, vermoeidheid, pijn</p>	
Onderzoeken	<p>Zeer vaak ALAT verhoogd</p> <p>Vaak ASAT verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, C-reactieve proteïne verhoogd</p> <p>Niet bekend γGT verhoogd</p>	<p>Vaak ALAT verhoogd, bloed bilirubine verhoogd</p> <p>Niet bekend ASAT verhoogd, γGT verhoogd, C-reactieve proteïne verhoogd</p>

* Zie gedetailleerde rubrieken hieronder

^a Casusmeldingen (> 1) na conditionering op basis van treosulfan verkregen uit andere bronnen

^b Geelbruine pigmentatie

^c Koorts in afwezigheid van neutropenie, waarbij neutropenie gedefinieerd is als ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

De totale incidentie van infecties bij 121 pediatrische patiënten was 11,6% (14/121) en dus vergelijkbaar met de incidentie die bij volwassenen werd gezien. De frequentie was hoger in de

pediatrische leeftijdsgroep van 12 - 17 jaar (6/39 [15,4%]) ten opzichte van jongere kinderen (7/59 [11,9%]).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Ongeveer 12 maanden na conditionering op basis van treosulfan voor sikkelcelziekte werd één geval van een secundaire maligniteit (myelodysplastisch syndroom) gemeld bij een kind. Door andere onderzoeksartsen werden zes gevallen van secundaire maligniteit na conditionering op basis van treosulfan gemeld. Vijf pediatrische patiënten hadden alloHSCT ontvangen voor primaire immunodeficiënties, d.w.z. aandoeningen waarbij op zich een verhoogd risico op neoplasieën bestaat. Zij ontwikkelden myelodysplastisch syndroom, acute lymfoblastische leukemie en Ewing-sarcoom. Eén patiënt met hemofagocytair lymfocytose ontwikkelde secundaire juveniele chronische myeloïde leukemie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

De mediane duur van neutropenie (25%/75%-percentiel) was 22 (17; 26) dagen bij pediatrische patiënten met maligne aandoeningen en 20 (15; 25) dagen bij patiënten met niet-maligne aandoeningen.

Zenuwstelselaandoeningen

Bij één van de 121 pediatrische patiënten werd een insult in de context van een encefalitisinfectie gemeld. In een rapport afkomstig van een 'investigator-initiated' onderzoek uitgevoerd bij kinderen met primaire immunodeficiënties wordt melding gemaakt van vijf gevallen van insulden die optraden na andere conditioneringsschema's op basis van treosulfan (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via (zie details hieronder).

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Het belangrijkste toxische effect van treosulfan is ernstige myeloablatie en pancytopenie. Daarnaast kunnen acidose, huidtoxiciteit, nausea, braken en gastritis optreden. Zonder hematopoëtische stamceltransplantatie zou de aanbevolen dosis treosulfan een overdosering zijn. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met treosulfan bekend. De hematologische status moet zorgvuldig gecontroleerd worden en, indien medisch aangewezen, moeten uitgebreide ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, alkylerende stoffen, ATC-code: L01AB02

Werkingsmechanisme

Treosulfan is een 'prodrug' (voorstadium) van een bifunctionele alkylerende stof met een cytotoxische werking op hematopoëtische voorlopercellen. De werking van treosulfan komt tot stand door spontane omzetting in een tussenproduct in de vorm van een mono-epoxide, en L-di-epoxybutaan (zie rubriek 5.2).

De gevormde epoxiden alkyleren nucleofiele centra van desoxyribonucleïnezuur (DNA) en zijn in staat om DNA-kruisverbindingen tot stand te brengen die verantwoordelijk worden geacht voor de stamceldepletie en antineoplastische effecten.

Farmacodynamische effecten

Treosulfan heeft een brede antineoplastische en antileukemische werking. Deze werking werd aangetoond tegen getransplanteerde lymfomen/leukemieën, sarcomen en hepatomen bij de muis en de rat, humane tumorxenotransplantaten, humane tumorbiopten en cellijnen.

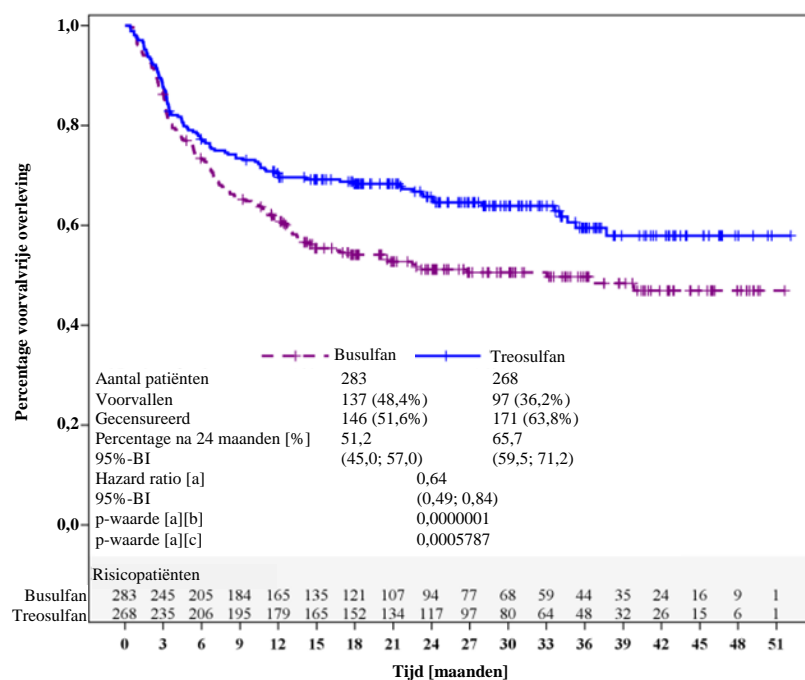
De immunosuppressieve effecten van treosulfan worden toegeschreven aan de toxiciteit voor 'primitive' en 'committed' voorlopercellen, T- en NK-cellen, een vermindering van de cellulariteit van primaire en secundaire lymfatische organen en het voorkomen van het ontstaan van de 'cytokinestorm' die voorafgaat aan het ontstaan van graft-versus-hostziekte (GvHD) en een rol speelt bij de pathogenese van veno-occlusieve ziekte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het fase III-hoofdonderzoek werden volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS) en een verhoogd risico bij reguliere conditioneringsbehandelingen wegens een hogere leeftijd (≥ 50 jaar) of comorbiditeiten (Haematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index [HCT-CI]-score > 2) gerandomiseerd naar behandeling middels een conditioneringsschema met 3×10^8 g/m² treosulfan in combinatie met fludarabine (FT₁₀; n = 268) of een schema met intraveneuze busulfan (totale dosis 6,4 mg/kg) in combinatie met fludarabine (FB2; n = 283), gevolgd door alloHSCT. 64% van de patiënten had AML en 36% had MDS. De mediane leeftijd van de patiënten was 60 jaar (spreiding 31 - 70 jaar); 25% van de patiënten was ouder dan 65 jaar.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de voorvalvrije overleving (event-free survival, EFS) na 2 jaar. Voorvallen waren gedefinieerd als recidief, transplantaatfalen of overlijden (afhankelijk van wat zich het eerst voordeed). De non-inferioriteit van FT₁₀ ten opzichte van de referentiebehandeling FB2 werd statistisch bewezen. De p-waarde van 0,0005787 duidt op superioriteit van treosulfan ten opzichte van busulfan (Figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meierschattingen van voorvalvrije overleving (volledige analyseset)



a Gecorrigeerd voor donortype als factor, en risicogroep en centrum als strata met behulp van het Cox-regressiemodel.

b Ter beoordeling van de non-inferioriteit van treosulfan ten opzichte van busulfan.

c Ter beoordeling van de superioriteit van treosulfan ten opzichte van busulfan.

Analyses van de voorvalvrije overleving na 2 jaar voor verschillende vooraf gedefinieerde subgroepen (donortype, risicogroep, ziekte, leeftijdsgroep, HCT-CI-score, remissiestatus bij opname in het onderzoek en verschillende combinaties van deze parameters) waren altijd in het voordeel van het schema met treosulfan (hazard ratio [HR] van FT₁₀ t.o.v. FB2 < 1), met slechts één uitzondering (risicogroep II van patiënten met gematchte familiedonor [*matched related donor*, MRD]; HR 1,18 [95%-BI 0,61; 2,26]).

Meer resultaten zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Behandelingsresultaten na 24 maanden (volledige analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Hazard ratio ^b (95%-BI)	P-waarde ^b
Aantal patiënten	268	283		
Totale overleving ^a ; % (95%-BI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Cumulatieve incidentie van recidief/progressie; % (95%-BI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Cumulatieve incidentie van transplantatiegerelateerde mortaliteit; % (95%-BI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Gebaseerd op de Kaplan-Meierschattingen; ^b gecorrigeerd voor donortype, risicogroep en centrum met behulp van het Cox-regressiemodel

De resultaten wat betreft GvHD zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Cumulatieve incidentie van GvHD (volledige analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-waarde
Aantal patiënten	268	283	
Acute GvHD, alle graden; % (95%-BI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Acute GvHD, graad III/IV; % (95%-BI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Chronische GvHD ^a ; % (95%-BI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Uitgebreide chronische GvHD ^a ; % (95%-BI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Tot 2 jaar na alloHSCT			

Er is beperkte informatie beschikbaar over conditionering op basis van treosulfan (FT₁₄-schema ± thiotepa; zie rubriek 4.2) bij volwassen patiënten met een niet-maligne aandoening (non-malignant disorder, NMD). De belangrijkste indicaties voor alloHSCT met conditionering op basis van treosulfan bij volwassen NMD-patiënten zijn hemoglobinopathieën (bijv. sikkelcelziekte, thalassaemia major [TM]), primaire immunodeficiëntie, hemofagocytair syndroom, aandoeningen die het immuunsysteem ontregelen en beenmergfalen).

In één onderzoek werden 31 NMD-patiënten met het FT₁₄-schema plus antithymocytenglobuline behandeld. De leeftijd van de patiënten varieerde van 0,4 tot 30,5 jaar en 29% had een HCT-CI-score van > 2. Bij alle patiënten sloeg de transplantatie aan, met een mediane tijd tot 'engraftment' van neutrofielen van 21 (spreiding 12 – 46) dagen. De verwachte totale overleving na twee jaar bedroeg 90%. Bij 28 patiënten (90%) werden complete ziekteresponsen waargenomen, gemeten op basis van klinische symptomen en laboratoriumonderzoeken (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Een Italiaanse groep behandelde 60 TM-patiënten (leeftijd 1 - 37 jaar; waaronder 12 volwassenen) met het FT₁₄-schema plus thiotepa. De transplantatie sloeg aan bij alle patiënten behalve één, die op dag +11 overleed. De mediane tijd tot herstel van neutrofielen en bloedplaatjes bedroeg 20 dagen. Met een mediane follow-up van 36 maanden (spreiding 4 - 73) bedroeg de kans op totale overleving na 5 jaar 93% (95%-BI 83 - 97%). Er werd geen verschil in termen van uitkomsten waargenomen tussen kinderen en volwassenen (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

In een retrospectieve vergelijking van conditionering op basis van treosulfan (n = 16) ten opzichte van conditionering op basis van busulfan (n = 81) bij volwassen patiënten werden sterk vergelijkbare overlevingspercentages vastgesteld (70,3 ± 15,1% t.o.v. 69,3 ± 5,5%), terwijl het risico op acute GvHD lager was in de groep die treosulfan kreeg (odds ratio 0,28; 95%-BI 0,12 – 0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrie patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van conditionering op basis van treosulfan werden beoordeeld bij 70 patiënten met acute lymfoblastische leukemie (ALL), AML, MDS of juveniele myelomonocytair leukemie (JMML) die behandeld werden middels een conditioneringsschema met treosulfan en fludarabine, met (n = 65) of zonder (n = 5) thiotepa. De dosis treosulfan werd aangepast aan het lichaamsoppervlak van de patiënt en er werd 10, 12 of 14 g/m² lichaamsoppervlak per dag toegediend als intraveneuze infusie gedurende twee uur op dag -6, -5 en -4 voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). In totaal waren 37 patiënten (52,9%) jonger dan 12 jaar.

Bij geen enkele patiënt trad primair transplantaatfalen op, maar bij één patiënt met ALL trad wel secundair transplantaatfalen op. De incidentie van volledig donorchimerisme was 94,2% (90%-BI 87,2 - 98,0%) bij het bezoek op dag +28, 91,3% (90%-BI 83,6 - 96,1%) bij het bezoek op dag +100 en 91,2% (90%-BI 82,4 - 96,5%) bij het bezoek na 12 maanden.

De totale overleving na 24 maanden bedroeg 85,7% (90%-BI 77,1 - 91,2%). In totaal overleden 12 van de 70 patiënten (17,1%); bij 8 patiënten was dit het gevolg van recidief/progressie en bij 4 patiënten

was het overlijden transplantatiegerelateerd. Afwezigheid van transplantatiegerelateerde mortaliteit tot dag +100 na HSCT (primaire eindpunt) bedroeg 98,6% (90%-BI 93,4 - 99,9%). Eén transplantatie-/behandelingsgerelateerd overlijden werd genoteerd vóór dag +100 na HSCT. De transplantatiegerelateerde mortaliteit na 24 maanden bedroeg 4,6% (90%-BI 1,8 - 11,4%). Zestien patiënten kregen recidief/progressie. De cumulatieve incidentie van recidief/progressie bedroeg 23,0% (90%-BI 14,7 - 31,3%) in maand +24.

De werkzaamheid en veiligheid van conditioning op basis van treosulfan/fludarabine ± thiotepa werden verder beoordeeld bij 51 patiënten met niet-maligne aandoeningen (primaire immunodeficiëntie, hemoglobinopathie, aangeboren stofwisselingsstoornis en beenmergfalensyndromen). De dosis treosulfan werd aangepast aan het lichaamsoppervlak van de patiënt en er werd 10, 12 of 14 g/m² lichaamsoppervlak per dag toegediend als intraveneuze infusie gedurende twee uur op dag -6, -5 en -4 voorafgaand aan stamcelinfusie (dag 0). Het doseringsschema werd gedurende het onderzoek aangepast wat betreft de lichaamsoppervlakcategorieën die werden toegepast voor de verschillende doses. Bijgevolg kregen 2 patiënten een hogere dosis vergeleken met het initiële doseringsschema. Vijftig evalueerbare patiënten die werden behandeld met het referentieconditioningsschema van busulfan/fludarabine ± thiotepa dienden als actieve-controlegroep. De dosis busulfan werd aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt en er werd 3,2 tot 4,8 mg/kg/dag toegediend op dag -7, -6, -5 en -4. De meeste proefpersonen in het onderzoek (84% in beide armen) kregen het geïntensifieerde schema, waarbij thiotepa werd gegeven in 2 enkelvoudige doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht op dag -2. De meeste patiënten waren 28 dagen tot 11 jaar oud (88,2% in de treosulfan-arm en 80% in de busulfan-arm). In dit onderzoek werd alfa niet gecorrigeerd voor *multiple testing*. De incidentie van afwezigheid van transplantatiegerelateerde (behandelingsgerelateerde) mortaliteit tot dag +100 (primaire eindpunt) was 100,0% (90%-BI 94,3% - 100,0%) in de treosulfan-arm en 90,0% (90%-BI 80,1% - 96,0%) in de busulfan-arm. Totale overleving op 1 jaar was 96,1% (90%-BI 88,0% - 98,8%) met treosulfan en 88,0% met busulfan (90%-BI 77,9% - 93,7%). In totaal trad bij 2 patiënten (3,9%) in de treosulfan-arm en 2 patiënten (4,0%) in de busulfan-arm primair transplantaatfalen op, terwijl secundair transplantaatfalen werd gemeld voor 9 patiënten (18,4%) die behandeld werden met conditioning op basis van treosulfan. De incidentie van volledig donorchimerisme was vergelijkbaar tussen de groepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Treosulfan is een prodrug die onder fysiologische omstandigheden (pH 7,4; 37 °C) spontaan wordt omgezet in een tussenproduct in de vorm van een mono-epoxide, en L-di-epoxybutaan, met een halfwaardetijd van 2,2 uur.

Absorptie

Na intraveneuze toediening worden piekplasmaconcentraties bereikt aan het einde van de infusieduur. De maximale plasmaconcentraties (gemiddelde ± SD) bij volwassen patiënten na een intraveneuze infusie gedurende 2 uur van 10, 12 of 14 g/m² treosulfan bedroegen respectievelijk 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml en 494 ± 126 µg/ml.

Distributie

Treosulfan wordt snel in het lichaam gedistribueerd, maar penetreert de bloed-hersenbarrière in vrij beperkte mate (zie rubriek 5.3). Bij volwassen patiënten is het distributievolume ongeveer 20 - 30 liter. Met de aanbevolen dagelijkse behandeling op drie opeenvolgende dagen werd geen dosisaccumulatie waargenomen.

Treosulfan bindt niet aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Onder fysiologische omstandigheden (pH 7,4; temperatuur 37 °C) wordt farmacologisch inactieve treosulfan spontaan (niet-enzymatisch) omgezet in een actief tussenproduct in de vorm van een

mono-epoxide (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybutaan-3,4-diol-4-methaansulfonaat) en ten slotte in L-di-epoxybutaan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-di-epoxybutaan).

Treosulfan remt CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4 niet met testosteron als substraat. Bij gebruik van midazolam als het substraat was treosulfan een reversibele CYP2C19- en 3A4-remmer. Treosulfan remt niet het substraattransport via verschillende transporteiwitten, met uitzondering van P-gp en MATE2 bij zeer hoge concentraties.

Eliminatie

De plasmaconcentraties van treosulfan dalen exponentieel en worden het best beschreven door een eliminatieproces met eerste orde kinetiek met een twee-compartimentenmodel.

De terminale halfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) van intraveneus toegediende treosulfan (tot 47 g/m²) bedraagt ongeveer 2 uur. Ongeveer 25 - 40% van de dosis treosulfan wordt binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden, waarvan bijna 90% binnen de eerste 6 uur na toediening.

Lineariteit/non-lineariteit

Een regressieanalyse van de oppervlakte onder de curve ($AUC_{0-\infty}$) ten opzichte van de dosis treosulfan wees op een lineaire correlatie.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen farmacokinetisch onderzoek gedaan met treosulfan bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornis omdat deze patiënten over het algemeen niet in aanmerking komen voor alloHSCT. Ongeveer 25 - 40% van treosulfan wordt in de urine uitgescheiden, maar er werd geen invloed van de nierfunctie op de renale klaring van treosulfan waargenomen.

Pediatrische patiënten

Een conventionele berekening van de dosis louter op basis van lichaamsoppervlak resulteert in een significant hogere blootstelling (AUC) van kleinere kinderen en zuigelingen met een klein lichaamsoppervlak in vergelijking met adolescenten of volwassenen. Daarom moet de dosering van treosulfan bij pediatrische patiënten worden aangepast aan het lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.2), wat resulteert in een vergelijkbare blootstelling aan treosulfan van kinderen van alle leeftijdsgroepen, overeenkomend met een blootstelling aan een dosis van 3 x 14 g/m² bij volwassenen.

De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd van treosulfan was vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen en situeerde zich tussen 1,3 en 1,6 uur.

Evaluatie van de farmacokinetiek/farmacodynamiek liet geen significante verandering van tijd tot 'engraftment' als functie van AUC zien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vier weken durende, subchronische, intraveneuze behandeling van ratten leidde tot hematologische veranderingen in de vorm van verlaagde niveaus van leukocyten en neutrofiële granulocyten; verlaagde relatieve gewichten van de milt en thymus in de context van lymfoïde atrofie, en beenmergdepressie. Er zijn lymfocyttaire infiltratie in de skeletspieren en histopathologische veranderingen in de urineblaas waargenomen. Teken van hematurie werden vooral bij mannelijke dieren waargenomen.

Door het alkyliserende werkingsmechanisme wordt treosulfan gekenmerkt als een genotoxische verbinding met carcinogeen potentieel. Er is geen specifiek onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met treosulfan bij dieren. Tijdens tests ter beoordeling van de chronische toxiciteit bij ratten was er echter sprake van een significant nadelig effect op de spermatogenese en de werking van de eierstokken. In gepubliceerde literatuurgegevens wordt melding gemaakt van gonadotoxiciteit van treosulfan bij prepuberale en puberale mannelijke en vrouwelijke muizen.

Gepubliceerde gegevens over behandeling van muizen en ratten met L-di-epoxybutaan (het alkylerende omzettingsproduct van treosulfan) duiden op een nadelig effect op de vruchtbaarheid en de ontwikkeling van baarmoeder/eierstokken en sperma.

Onderzoek bij jonge dieren

In onderzoek naar de toxiciteit bij jonge ratten veroorzaakte treosulfan een lichte vertraging van de fysieke ontwikkeling en een iets latere vaginale opening bij de wijfjes. Bij de rat werd een zeer lage penetratie van treosulfan door de bloed-hersenbarrière waargenomen. De concentraties treosulfan in hersenweefsel waren 95% - 98% lager dan in plasma. Bij jonge ratten was de blootstelling in het hersenweefsel echter ongeveer 3 maal zo hoog als bij jongvolwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar

Gereconstitueerde oplossing voor infusie

Na reconstitutie met natriumchlorideoplossing van 4,5 mg/ml (0,45%) is chemische en fysieke stabiliteit aangetoond gedurende 3 dagen bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Wanneer het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Niet in de koelkast bewaren (2 °C - 8 °C) aangezien dit neerslag kan veroorzaken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trecondi 1 g poeder voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van kleurloos type I-glas met rubber stop en aluminium dop met 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g poeder voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van kleurloos type I-glas met rubber stop en aluminium dop met 5 g treosulfan.

Trecondi is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zoals voor alle cytotoxische middelen geldt, moeten er gepaste maatregelen worden genomen bij de hantering van treosulfan.

Het geneesmiddel moet worden gereconstitueerd door opgeleid personeel. Bij het hanteren van treosulfan moet inhalatie, contact met de huid of slijmvliezen worden vermeden (het gebruik van geschikte beschermende wegwerphandschoenen, veiligheidsbril, jas en masker is raadzaam). Spoel gecontamineerde lichaamsdelen zorgvuldig af met water en zeep; spoel de ogen met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%). Indien mogelijk, wordt aanbevolen om in een speciale veiligheidskast te werken die is uitgerust met laminaire luchtstroom en met voor vloeistof ondoordringbare, absorberende wegwerfolie. Benodigdheden (spuiten, naalden, etc.) die gebruikt werden voor de reconstitutie van cytotoxische geneesmiddelen moeten met de nodige voorzichtigheid en voorzorgsmaatregelen worden verwijderd. Gebruik luerlock-aansluitingen op alle spuiten en sets. Het is raadzaam om naalden met een grote diameter te gebruiken om de druk en de mogelijke vorming van aerosolen zoveel mogelijk te beperken. Dit kan ook worden bereikt door gebruik te maken van een ontluchtingsnaald.

Zwanger personeel mag geen cytotoxische middelen hanteren.

Instructies voor de reconstitutie van treosulfan:

1. Treosulfan wordt gereconstitueerd in de oorspronkelijke glazen injectieflacon. Gereconstitueerde oplossingen van treosulfan kunnen gecombineerd worden in een grotere glazen injectieflacon, of in een zak van PVC of PE.
2. Verwarm, om problemen met oplosbaarheid te vermijden, het oplosmiddel, natriumchlorideoplossing van 4,5 mg/ml (0,45%), tot 25 °C - 30 °C (niet hoger), bijvoorbeeld met behulp van een waterbad.
3. Verwijder het treosulfanpoeder voorzichtig van de binnenwand van de injectieflacon door te schudden. Deze werkwijze is zeer belangrijk omdat bevochtiging van het poeder dat tegen de wand kleeft, tot aankoeken leidt. Wanneer dit gebeurt, moet de injectieflacon krachtig geschud worden om het aangekoekte poeder opnieuw op te lossen.
4. Reconstitueer elke injectieflacon van Trecondi die 1 g treosulfan bevat in 20 ml voorverwarmde (maximaal 30 °C) natriumchlorideoplossing van 4,5 mg/ml (0,45%) door te schudden. Reconstitueer elke injectieflacon van Trecondi die 5 g treosulfan bevat in 100 ml voorverwarmde (maximaal 30 °C) natriumchlorideoplossing van 4,5 mg/ml (0,45%) door te schudden.

Voor de bereiding van natriumchlorideoplossing van 4,5 mg/ml (0,45%) kunnen equivalente volumes natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) en water voor injecties worden gemengd.

De gereconstitueerde oplossing bevat 50 mg treosulfan per ml en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing. Oplossingen die tekenen van neerslag vertonen, mogen niet worden gebruikt.

Treosulfan heeft mutageen en carcinogeen potentieel. Restanten van het geneesmiddel en al het materiaal dat voor de reconstitutie en toediening is gebruikt, moeten vernietigd worden overeenkomstig de standaardprocedures die gelden voor antineoplastische middelen, met inachtneming van de huidige wetgeving inzake verwijdering van gevaarlijk afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injectieflacons)

EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injectieflacon)

EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injectieflacons)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019

Datum van laatste verlenging: 05 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.