

1. NAZIV LIJEKA

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju
Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 5 g treosulfana.

Kada se rekonstituira kako je opisano u dijelu 6.6, 1 ml otopine za infuziju sadrži 50 mg treosulfana.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli kristaličan prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Treosulfan u kombinaciji s fludarabinom indiciran je kao dio terapije kondicioniranja prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika starijih od jednog mjeseca s malignom i nemalignom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu treosulfana treba nadzirati liječnik s iskustvom u terapiji kondicioniranja prije provedbe alloHSCT-a.

Doziranje

Odrasli s malignom bolešću

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom.

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 10 g/m² tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-4., -3., -2. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 30 g/m².
- Fludarabin 30 mg/m² tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-6., -5., -4., -3., -2. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m².
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina na -4., -3., -2. dan (režim FT₁₀).

Odrasli s nemalignom bolešću

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom, s tiotepom ili bez nje.

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 14 g/m² tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-6., -5., -4. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 42 g/m².
- Fludarabin 30 mg/m² tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-7., -6., -5., -4., -3. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m².
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina na -6., -5., -4. dan (režim FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg dvaput na dan daje se kao dvije intravenske infuzije tijekom 2 – 4 sata na -2. dan prije infuzije matičnih stanica (0. dan).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija starija od 1 mjeseca

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom, s tiotepom (intenzivni režim; režim FT_{10-14 TT}) ili bez nje (režim FT₁₀₋₁₄).

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 10 – 14 g/m² tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-6., -5., -4. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 30 – 42 g/m².

Dozu treosulfana treba prilagoditi prema bolesnikovoj tjelesnoj površini kako slijedi (vidjeti dio 5.2):

Tjelesna površina (m ²)	Doza treosulfana (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 do < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-7., -6., -5., -4., -3. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m².
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina.
- Tiotepa (intenzivni režim 5 mg/kg dvaput na dan) daje se kao dvije intravenske infuzije tijekom 2 – 4 sata na -2. dan prije infuzije matičnih stanica (0. dan).

Sigurnost i djelotvornost treosulfana u djece u dobi manjoj od 1 mjeseca nisu još ustanovljene.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna ni u jednoj podskupini starije populacije.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Prilagodba doze nije potrebna u slučajevima blagog ili umjerenog oštećenja, ali je treosulfan kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Treosulfan je namijenjen za intravensku primjenu kao dvosatna infuzija.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Pri rukovanju treosulfanom potrebno je izbjegavati njegovo udisanje, doticaj s kožom ili sluznicama. Trudnice među osobljem treba isključiti iz rukovanja citotoksičnim lijekovima.

Intravensku primjenu treba provesti sigurnom tehnikom kako bi se izbjegla ekstravazacija (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar.
- Aktivna nekontrolirana zarazna bolest.
- Istodobno prisutno teško oštećenje funkcije srca, pluća, jetre i bubrega.
- Fanconijeva anemija i drugi poremećaji popravka DNA.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Primjena živog cjepiva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Duboka mijelosupresija s pancitopenijom željeni je učinak terapije kondicioniranja treosulfanom koji se događa u svih bolesnika. Stoga se preporučuje često pratiti krvnu sliku, sve do oporavka hematopoetskog sustava.

Tijekom faza teške neutropenije (medijan trajanja razdoblja neutropenije iznosi 14 – 17,5 dana u odraslih i 20 – 22 dana u pedijatrijskih bolesnika) povećan je rizik od infekcije. Stoga je potrebno razmotriti potrebu profilaktičke ili empirijske terapije protiv infekcija (bakterijskih, virusnih, gljivičnih). Potporno liječenje faktorima rasta (G-CSF, GM-CSF) i transfuzijama trombocita i/ili eritrocita treba provoditi kako je indicirano.

Sekundarne maligne bolesti

Sekundarne maligne bolesti dobro su poznate komplikacije u osoba s dugim preživljjenjem nakon alloHSCT-a. U kojoj mjeri treosulfan pridonosi njihovojo pojavi nije poznato. Bolesniku je potrebno objasniti mogući rizik od pojave sekundarne maligne bolesti. Na temelju podataka u ljudi, Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) svrstala je treosulfan u tvari kancerogene za ljude.

Mukozitis

Oralni mukozitis (uključujući onaj visokog stupnja težine) vrlo je česta nuspojava kondicioniranja treosulfanom prije postupka alloHSCT (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se profilaksa mukozitisa (npr. topikalni antimikrobni lijekovi, mukoprotektivi, led i odgovarajuća oralna higijena).

Cjepiva

Ne preporučuje se istodobna primjena živih atenuiranih cjepiva.

Plodnost

Treosulfan može štetno utjecati na plodnost. Stoga se muškarcima liječenim treosulfanom savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga, te da zbog moguće irreverzibilne neplodnosti izazvane terapijom treosulfanom potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja. U bolesnica u predmenopauzi često nastaje supresija jajnika i amenoreja sa simptomima menopauze (vidjeti dio 4.6).

Pedijskijska populacija

Napadaji

Bilo je izoliranih prijava napadaja u dojenčadi (u dobi ≤ 4 mjeseca) s primarnim imunodeficijencijama nakon terapije kondicioniranja treosulfanom u kombinaciji s fludarabinom ili ciklofosfamidom. Stoga je dojenčad u dobi ≤ 4 mjeseca potrebno pratiti zbog znakova mogućih neuroloških nuspojava. Iako se ne može dokazati da im je uzrok bio treosulfan, u djece mlađe od 1 godine može se uzeti u obzir profilaksa klonazepamom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

U pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih kondicioniranju treosulfanom postojala je značajna povezanost između dobi i respiratorne toksičnosti.

U djece mlađe od jedne godine (uglavnom s nemalignim bolestima, posebice imunodeficijencijama) bilo je više respiratornih toksičnosti III./IV. stupnja, vjerojatno zbog plućnih infekcija koje su postojale i prije početka terapije kondicioniranja.

Pelenski dermatitis

Pelenski dermatitis može se razviti u male djece zbog izlučivanja treosulfana u mokraći. Stoga je tijekom 6 – 8 sati nakon svake infuzije treosulfana potrebno često mijenjati pelene.

Ekstravazacija

Treosulfan se smatra iritansom. Intravensku primjenu treba provesti sigurnom tehnikom. Ako se sumnja na ekstravazaciju, potrebno je uvesti opće mjere sigurnosti. Nije dokazana nikakva specifična mjera koja bi mogla poslužiti kao preporuka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kemoterapiji visokim dozama nisu opažene interakcije treosulfana.

Na temelju detaljnih ispitivanja *in vitro*, potencijalne interakcije visokih koncentracija treosulfana u plazmi i supstrata CYP3A4, CYP2C19 ili P-glikoproteina (P-gp) nisu potpuno isključene. Fiziološkim farmakokinetičkim modelima predviđena je slaba (AUC omjer $\geq 1,25$ i < 2) do umjerena (AUC omjer ≥ 2 i < 5) interakcija za CYP3A4, slaba interakcija za CYP2C19 te zanemariva (AUC omjer $< 1,25$) interakcija za P-gp. Stoga se tijekom terapije treosulfanom ne smiju primjenjivati lijekovi uskog terapijskog indeksa (npr. digoksin) koji su supstrati CYP3A4 ili CYP2C19.

Uzimajući u obzir općeniti vremenski raspored uzimanja i odgovarajuća farmakokinetička svojstva (npr. poluvijek) istodobno primjenjivanih lijekova, mogućnost interakcije može se smanjiti na kategoriju „bez interakcije“ (AUC omjer $< 1,25$) ako se svi istodobno primjenjivani lijekovi daju 2 sata prije ili 8 sati nakon dvosatne intravenske infuzije treosulfana.

Učinak treosulfana na farmakokinetiku fludarabina nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Spolno aktivni muškarci i žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon toga.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni treosulfana u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Treosulfan je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treosulfan u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja treosulfanom.

Plodnost

Treosulfan može oštetiti plodnost u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.4). Zbog moguće irreverzibilne neplodnosti, muškarci moraju potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja.

Kao što je poznato za druga alkilirajuća sredstva za kondicioniranje, treosulfan može prouzročiti supresiju jajnika i amenoreju sa simptomima menopauze u žena u predmenopauzi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Treosulfan umjereni utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće je da će određene nuspojave treosulfana kao što su mučnina, povraćanje ili omaglica utjecati na te funkcije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Duboka mijelosupresija/pancitopenija željeni je učinak terapije kondicioniranja i događa se u svih bolesnika. Krvna slika obično se oporavi nakon HSCT-a.

Najčešće opažene nuspojave (odrasli/pedijatrijski bolesnici) nakon kondicioniranja treosulfanom, a prije postupka alloHSCT, uključuju ukupne infekcije (10,1 %/11,6%), gastrointestinalne poremećaje (mučnina [38,0 %/26,4 %], stomatitis [36,4 %/66,1 %], povraćanje [22,5 %/42,1 %], proljev [14,4 %/33,1 %], bol u abdomenu [9,6 %/17,4 %]), umor (14,4 %/1,7 %), hepatotoksičnost (0,3 %/26,4 %), febrilnu neutropeniјu (10,1 %/1,7 %), smanjen apetit (8,0 %/0,8 %), makulopapularni osip (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopeciju (1,5 %/9,9 %), pireksiju (4,1 %/13,2 %), edem (6,2 %/0,8 %), osip (0,7 %/5,8 %) i povišenja alanin transaminaze (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartat transaminaze (AST [4,1 %/6,6 %]) i bilirubina (17,1 %/6,6 %).

Odrasli

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava navedenih u tablici u nastavku zabilježene su u 5 kliničkih ispitivanja (uključivala su ukupno 613 bolesnika) u kojima je treosulfan u kombinaciji s fludarabinom ispitivan kao terapija kondicioniranja prije alloHSCT-a u odraslih bolesnika. Treosulfan je primijenjen u rasponu doza od 10 do 14 g/m² tjelesne površine tijekom 3 uzastopna dana.

Nuspojave su navedene ispod, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije*	<p>Često infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), sepsa^a</p> <p>Nepoznato septički šok^c</p>	<p>Često infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), sepsa^a</p> <p>Nepoznato septički šok^c</p>
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	Nepoznato sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem	Nepoznato sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem
Poremećaji krv i limfnog sustava*	Vrlo često mijelosupresija, pancitopenija, febrilna neutropenija	Vrlo često mijelosupresija, pancitopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	<p>Često preosjetljivost</p>	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p>Često smanjen apetit</p> <p>Manje često poremećena tolerancija glukoze uključujući hiperglikemiju i hipoglikemiju</p> <p>Nepoznato acidoza^b</p>	<p>Često smanjen apetit</p> <p>Manje često poremećena tolerancija glukoze uključujući hiperglikemiju i hipoglikemiju</p> <p>Nepoznato acidoza^b</p>
Psihijatrijski poremećaji	<p>Često nesanica</p> <p>Manje često stanje konfuzije</p>	<p>Nepoznato stanje konfuzije</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p>Često glavobolja, omaglica</p> <p>Manje često intrakranijalna hemoragija, periferna senzorna neuropatija</p> <p>Nepoznato encefalopatija, ekstrapiramidni poremećaj, sinkopa, paretezija</p>	<p>Manje često glavobolja</p> <p>Nepoznato encefalopatija, intrakranijalna hemoragija, sinkopa, periferna senzorna neuropatija</p>
Poremećaji oka	Nepoznato suho oko	
Poremećaji uha i labirinta	Manje često vertigo	
Srčani poremećaji*	<p>Često srčane aritmije (npr. fibrilacija atrija, sinusna aritmija)</p> <p>Nepoznato srčani zastoj, srčano zatajenje, infarkt miokarda, perikardijalni izljev</p>	<p>Manje često srčane aritmije (npr. fibrilacija atrija, sinusna aritmija)</p> <p>Nepoznato srčani zastoj, infarkt miokarda</p>

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
Krvožilni poremećaji	<p>Često hipertenzija, hipotenzija, navale crvenila</p> <p>Manje često hematom</p> <p>Nepoznato embolija</p>	<p>Manje često hipertenzija</p> <p>Nepoznato embolija</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p>Često dispneja, epistaksa</p> <p>Manje često pneumonitis, pleuralni izljev, upala farinška ili larinška, orofaringealni bol, štucanje</p> <p>Nepoznato laringealni bol, kašalj, disfonija</p>	<p>Manje često dispneja</p> <p>Nepoznato pneumonitis, pleuralni izljev, upala farinška, epistaksa</p>
Poremećaji probavnog sustava*	<p>Vrlo često stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, povraćanje</p> <p>Često oralni bol, gastritis, dispepsija, konstipacija, disfagija, bol u abdomenu, ezofagealni ili gastrointestinalni bol</p> <p>Manje često krvarenje u ustima, distenzija abdomena, suha usta</p> <p>Nepoznato krvarenje u želucu, neutropenijski kolitis, ezofagitis, upala anusa</p>	<p>Često stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, bol u abdomenu</p> <p>Manje često povraćanje, oralni bol, disfagija, ezofagealni ili gastrointestinalni bol</p> <p>Nepoznato krvarenje u želucu ili ustima, neutropenijski kolitis</p>
Poremećaji jetre i žuči*	<p>Manje često veno-okluzivna bolest jetre</p> <p>Nepoznato hepatotoksičnost, hepatomegalija</p>	<p>Nepoznato veno-okluzivna bolest jetre, hepatotoksičnost</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Često makulopapularni osip, purpura, eritem, sindrom palmarno-planitarne eritrodizestezije, pruritus, alopecija</p> <p>Manje često multiformni eritem, akneiformni dermatitis, osip, suha koža</p> <p>Nepoznato nekroza ili ulkus kože, dermatitis, hiperpigmentacija kože^d</p>	<p>Manje često makulopapularni osip</p> <p>Nepoznato nekroza kože, purpura, eritem</p>

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p>Često bol u udu, bol u ledima, bol u kostima, artralgija</p> <p>Manje često mialgija</p>	Nepoznato bol u udu, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>Često akutno oštećenje bubrega, hematurija</p> <p>Manje često bol u mokraćnom sustavu</p> <p>Nepoznato zatajenje bubrega, hemoragični cistitis^c, dizurija</p>	Manje često akutno oštećenje bubrega Nepoznato hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p>Vrlo često stanje astenije (umor, astenija, letargija)</p> <p>Često edem, pireksija^e, zimica</p> <p>Manje često nekardijalni bol u prsnom košu, bol</p>	Često umor Nepoznato nekardijalni bol u prsnom košu, pireksija ^e
Pretrage	<p>Vrlo često povišen bilirubin u krvi</p> <p>Često povištene transaminaze (ALT/AST), povišen GGT, povišen C-reaktivni protein, smanjena težina, povećana težina</p> <p>Manje često povišena alkalna fosfataza u krvi</p> <p>Nepoznato povišena laktat dehidrogenaza (LDH) u krvi</p>	Često povišen bilirubin u krvi, povištene transaminaze (ALT/AST), povišen GGT Manje često povišen C-reaktivni protein Nepoznato povišena alkalna fosfataza u krvi

* Vidjeti detaljne dijelove ispod.

^a Klinički ili mikrobiološki dokumentirana infekcija s neutropenijom III. ili IV. stupnja (apsolutni broj neutrofila [ABN] < 1,0 x 10⁹/l) i sepsa.

^b Acidoza može biti posljedica otpuštanja metansulfonske kiseline putem aktivacije/cijepanja treosulfana u plazmi.

^c Opisi slučajeva (> 2) nakon kondicioniranja treosulfanom dobiveni iz drugih izvora.

^d Brončana pigmentacija kože.

^e Vrućica u odsutnosti neutropenije, pri čemu je neutropenija definirana kao ABN < 1,0 x 10⁹/l.

Opis odabranih nuspojava

Sve infekcije

Ukupna incidencija infekcija bila je 10,1 % (62/613). To uključuje incidenciju bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (50/613; 8,1 %) te incidenciju svih sepsi (12/613; 2 %). Najčešća vrsta infekcije

bila je infekcija pluća (10/62 [16,1 %]). Patogeni su uključivali bakterije (npr. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viruse (npr. citomegalovirus [CMV], Epstein-Barrov virus [EBV]) te gljivice (npr. kandidu). Sve sepsse uključuju sepsu (9/613; 1,5 %), stafilokoknu sepsu (2/613; 0,3 %) i enterokoknu sepsu (1/613; 0,2 %). Stopa infekcija bila je najniža u bolesnika liječenih režimom doza od 10 g/m² treosulfana po danu, od -4. do -2. dana (8,1 %).

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Od 613 odraslih bolesnika, u jednog bolesnika (0,2 %) razvila se sekundarna maligna bolest (rak dojke). Drugi ispitivači zabilježili su nekoliko dalnjih slučajeva sekundarnih malignih bolesti nakon kondicioniranja treosulfanom. Nakon dugoročne terapije konvencionalnim dozama oralnog treosulfana u bolesnika sa solidnim tumorima, akutna mijeloična leukemija opažena je u 1,4 % od 553 bolesnika.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Poremećaji krvi opaženi su u 62 od 613 odraslih bolesnika (10,1 %). Najčešća nuspojava bila je febrilna neutropenija (10,1 %). Najniža incidencija uočena je pri režimu doziranja od 10 g/m² na dan od -4. do -2. dana (4,4 %).

Medijan (25 %/75 % percentila) trajanja neutropenije iznosio je 14 (12, 20) dana pri dozi treosulfana od 10 g/m² i 17,5 (14, 21) dana pri dozi treosulfana od 14 g/m².

Srčani poremećaji

Srčani poremećaji opaženi su u 21 bolesnika (3,4 %). Najčešće nuspojave bile su srčane aritmije, npr. fibrilacija atrija (1,0 %), sinusna tahikardija (0,8 %), supraventrikularna tahikardija (0,3 %) i ventrikularna ekstrasistola (0,3 %). Zabilježeni su izolirani slučajevi srčanog zastoja, srčanog zatajenja i infarkta miokarda. Najniža učestalost srčanih poremećaja opažena je pri režimu doziranja od 10 g/m² na dan od -4. do -2. dana (2,6 %).

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava opaženi su u 379 bolesnika (61,8 %). Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina (38,0 %), stomatitis (36,4 %), povraćanje (22,5 %), proljev (14,4 %) i bol u abdomenu (9,6 %). Najniže učestalosti tih nuspojava opažene su pri režimu doziranja od 10 g/m² na dan od -4. do -2. dana (21,5 %; 32,2 %; 14,8 %; 5,9 % odnosno 6,7 %).

Poremećaji jetre i žuči

Ukupna incidencija veno-okluzivne bolesti jetre bila je 0,8 % (5/613). Veno-okluzivna bolest jetre razvila se samo pri režimu doziranja treosulfana od 14 g/m² na dan. Nijedan od tih slučajeva nije imao smrtni ishod ili bio životno opasan.

Pedijatrijska populacija

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u tablici ispod zabilježene su u dva klinička ispitivanja (uključivala su ukupno 121 bolesnika; medijan dobi bio je 7 godina [raspon od 0 do 17 godina]) u kojima je treosulfan u kombinaciji s fludarabinom (i u većini slučajeva s dodatnom tiotepom) bio primijenjen kao terapija kondicioniranja prije alloHSCT-a u pedijatrijskih bolesnika s malignim ili nemalignim bolestima. Treosulfan je primijenjen u rasponu doza od 10 do 14 g/m² tjelesne površine tijekom tri uzastopna dana.

Nuspojave su navedene ispod, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko

(< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije*	Vrlo često infekcije (bakterijske, virusne, gljivične)	Često infekcije (bakterijske, virusne, gljivične)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	Nepoznato sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem ^a	Nepoznato sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem ^a
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	Vrlo često mijelosupresija, pancitopenija Nepoznato febrilna neutropenija	Vrlo često mijelosupresija, pancitopenija Nepoznato febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato alkaloza, neravnoteža elektrolita, hipomagnezijemija, smanjen apetit	Nepoznato alkaloza
Poremećaji živčanog sustava*	Često glavobolja Nepoznato napadaj, parestezija	Nepoznato parestezija
Poremećaji oka	Nepoznato hemoragija konjunktive, suho oko	
Krvožilni poremećaji	Nepoznato sindrom propusnih kapilara, hipertenzija, hipotenzija	Nepoznato sindrom propusnih kapilara, hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često orofaringealni bol, epistaksa Nepoznato hipoksija, kašalj	Nepoznato hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu Često disfagija, upala anusa, oralni bol Nepoznato neutropenijski kolitis, dispepsija, proktitis, bol gingive, ezofagealni bol, konstipacija	Vrlo često stomatitis/mukozitis Često disfagija, proljev, mučnina, povraćanje Nepoznato neutropenijski kolitis, bol u abdomenu, ezofagealni bol
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često hepatotoksičnost Nepoznato veno-okluzivna bolest jetre, hepatomegalija	

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Vrlo često pruritus, alopecija</p> <p>Često eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip, osip, eritem, urtikarija, bol u koži, hiperpigmentacija kože^b</p> <p>Nepoznato ranica na koži, multiformni eritem, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, pelenski dermatitis^a</p>	<p>Često eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip</p> <p>Nepoznato eritem</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato bol u udu	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, neinfektivni cistitis, hematurija	Nepoznato akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, neinfektivni cistitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato eritem skrotuma, bol u penisu	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p>Vrlo često pireksija^c</p> <p>Često zimica</p> <p>Nepoznato edem lica, umor, bol</p>	
Pretrage	<p>Vrlo često povišen ALT</p> <p>Često povišen AST, povišen bilirubin u krvi, povišen C-reaktivni protein</p> <p>Nepoznato povišen GGT</p>	<p>Često povišen ALT, povišen bilirubin u krvi</p> <p>Nepoznato povišen AST, povišen GGT, povišen C-reaktivni protein</p>

* Vidjeti detaljne dijelove ispod.

^a Opisi slučajeva (> 1) nakon kondicioniranja treosulfanom dobiveni iz drugih izvora.

^b Brončana pigmentacija kože.

^c Vrućica u odsutnosti neutropenije, pri čemu je neutropenija definirana kao ABN < 1,0 x 10⁹/l.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Ukupna incidencija infekcija u 121 pedijatrijskog bolesnika bila je 11,6 % (14/121), što znači usporediva s onom u odraslih. Učestalost je bila veća u pedijatrijskoj dobnoj skupini od 12 do 17 godina (6/39 [15,4 %]) nego u mlađe djece (7/59 [11,9 %]).

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Jedan slučaj sekundarne maligne bolesti (mijelodisplastičnog sindroma) prijavljen je u djeteta oko 12 mjeseci nakon kondicioniranja treosulfanom zbog bolesti srpastih stanica.

Šest slučajeva sekundarne maligne bolesti prijavili su drugi ispitivači nakon kondicioniranja treosulfanom. Pet pedijatrijskih bolesnika podvrgnuto je postupku alloHSCT zbog primarnih imunodeficijencija, tj. bolesti koje same po sebi nose povećan rizik za novotvorine. U njih je došlo do razvoja mijelodisplastičnog sindroma, akutne limfoblastične leukemije i Ewingova sarkoma. U jednog bolesnika s hemofagocitnom limfohistiocitozom razvila se sekundarna juvenilna kronična mijeloična leukemija.

Poremećaji krv i limfnog sustava

Medijan (25 %/75 % percentila) trajanja neutropenije iznosio je 22 (17, 26) dana u pedijatrijskih bolesnika s malignim bolestima i 20 (15, 25) dana u bolesnika s nemalignim poremećajima.

Poremećaji živčanog sustava

Napadaj u kontekstu infektivnog encefalitisa zabilježen je u jednog od 121 pedijatrijskog bolesnika. Izvještaj iz ispitivanja koje je pokrenuo ispitivač, a provedeno je u djece s primarnim imunodeficijencijama, navodi pet slučajeva napadaja koji su se dogodili nakon drugih režima kondicioniranja treosulfanom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Glavni toksični učinak treosulfana jesu jaka mijeloablacija i pancitopenija. Osim toga, mogu se pojaviti acidzoza, kožna toksičnost, mučnina, povraćanje i gastritis. Bez transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, preporučena doza treosulfana smatrala bi se predoziranjem. Nije poznat specifični antidot za predoziranje treosulfanom. Hematološki status treba pomno pratiti i uvesti intenzivne potporne mjere kako je medicinski indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajući lijekovi, ATK oznaka: L01AB02

Mehanizam djelovanja

Treosulfan je prolihek bifunkcionalnog alkilirajućeg agensa s citotoksičnim djelovanjem na hematopoetske prekursorske stanice. Za aktivnost treosulfana odgovorna je spontana konverzija u monoepoksidi intermedijer i L-diepoksibutan (vidjeti dio 5.2).

Epoksi oblikuju alkilatne nukleofilne centre deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i mogu inducirati križno povezivanje lanaca DNA koje se smatra odgovornim za učinke deplecije matičnih stanica i antineoplastične učinke.

Farmakodinamički učinci

Treosulfan ima široko antineoplastično i antileukemijsko djelovanje, koje je dokazano protiv limfoma/leukemija, sarkoma i hepatoma u transplantiranih miševa i štakora, ksenografta ljudskih tumora, biopsija tumora u ljudi i staničnih linija.

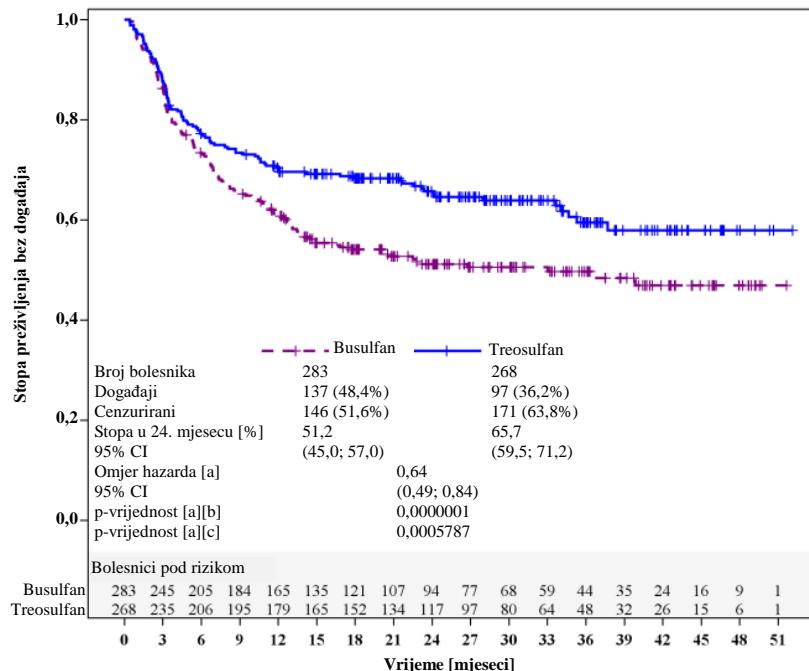
Imunosupresivni učinci treosulfana pripisuju se njegovoj toksičnosti protiv primitivnih i usmjerjenih prastanica, T i NK stanica, smanjenju celularnosti primarnih i sekundarnih limfnih organa i prekluzivnom učinku na „citokinsku oluju“ koja prethodi razvoju bolesti presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host-Disease*, GvHD) i uključena je u patogenezu veno-okluzivne bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ključnom ispitivanju faze III, odrasli bolesnici s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) i povećanim rizikom za standardne terapije kondicioniranja zbog starije dobi (≥ 50 godina) ili komorbiditeta (rezultat indeksa komorbiditeta transplantacije hematopoetskih stanica [engl. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] > 2) bili su randomizirani u skupinu koja je prima režim kondicioniranja treosulfanom $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ u kombinaciji s fludarabinom (FT₁₀; n = 268) ili režim intravenskog busulfana (ukupna doza 6,4 mg/kg) u kombinaciji s fludarabinom (FB2; n = 283), nakon čega je slijedio postupak alloHSCT. Među bolesnicima 64 % je imalo AML, a 36 % MDS. Medijan dobi bolesnika bio je 60 godina (raspon 31–70 godina); 25 % bolesnika bilo je starije od 65 godina.

Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) nakon 2 godine. Događaji su definirani kao recidiv bolesti, zatajenje presatka ili smrt (štogod je nastupilo prije). Neinferiornost FT₁₀ naspram referentnog FB2 bila je statistički dokazana. P-vrijednost od 0,0005787 upućuje na superiornost treosulfana u usporedbi s busulfanom (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove procjene preživljenja bez događaja (potpuni skup podataka za analizu)



^a Prilagođeno za tip davatelja kao čimbenik i rizičnu skupinu i centar kao slojeve primjenom Coxovog regresijskog modela.

^b Za testiranje neinferiornosti treosulfana u usporedbi s busulfanom.

^c Za testiranje superiornosti treosulfana u usporedbi s busulfanom.

Analize EFS-a nakon 2 godine provedene za različite unaprijed definirane podskupine (tip davatelja, rizična skupina, bolest, dobna skupina, rezultat HCT-CI, status remisije kod uključivanja u ispitivanje i različite kombinacije tih parametara) bile su uvijek u prilog režimu treosulfana (omjer hazarda [HR] od FT₁₀ naspram FB2 < 1), sa samo jednom iznimkom (rizična skupina II bolesnika s podudarnim srodnim darivateljem (engl. *matched related donor*, MRD); HR 1,18 [95 % CI 0,61; 2,26]).

Daljnji rezultati prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Rezultati liječenja u 24. mjesecu (potpuni skup podataka za analizu)

Parametar	Treosulfan	Busulfan	Omjer hazarda ^b (95 % CI)	p-vrijednost ^b
Broj bolesnika	268	283		
Ukupno preživljenje ^a ; % (95 % CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativna incidencija recidiva/progresije; % (95 % CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativna incidencija smrtnosti povezane s transplantacijom; % (95 % CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Na temelju Kaplan-Meierovih procjena; ^b prilagođeno za tip davatelja, rizičnu skupinu i centar primjenom Coxovog regresijskog modela.

Rezultati GvHD-a prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Kumulativna incidencija GvHD-a (potpuni skup podataka za analizu)

Parametar	Treosulfan	Busulfan	p-vrijednost
Broj bolesnika	268	283	
Akutni GvHD, svi stupnjevi; % (95 % CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutni GvHD, III./IV. stupanj; % (95 % CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronični GvHD ^a ; % (95 % CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Ekstenzivni kronični GvHD ^a ; % (95 % CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

^a Do 2 godine nakon alloHSCT-a

Dostupne su ograničene informacije o kondicioniranju treosulfanom (režim FT₁₄ ± tiotepa; vidjeti dio 4.2) u odraslih bolesnika s nemalignim poremećajima. Glavna indikacija za alloHSCT s kondicioniranjem treosulfanom u odraslih bolesnika s nemalignim poremećajima jesu hemoglobinopatije (npr. bolest srpastih stanica, talasemija major), primarna imunodeficijencija, hemofagocitni poremećaj, imunološka disregulacija i zatajenje koštane srži.

U jednom ispitivanju skupina od 31 bolesnika s nemalignim poremećajem liječena je režimom FT₁₄ i antitimocitnim globulinom. Dob bolesnika bila je u rasponu od 0,4 do 30,5 godina, a 29 % bolesnika imalo je rezultat HCT-CI > 2. U svih su bolesnika matične stanice bile uspješno udomljene, s medijanom vremena do oporavka neutrofila od 21 dana (raspon 12 – 46 dana). Projekcija dvogodišnjeg ukupnog preživljenja iznosila je 90 %. Potpuni odgovor bolesti na liječenje, mjerjen na temelju kliničkih simptoma i laboratorijskih testova (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003), zabilježen je u 28 bolesnika (90 %).

Talijanska skupina liječila je 60 bolesnika s talasemijom major (raspon dobi 1 – 37 godina; uključujući 12 odraslih) režimom FT₁₄ i tiotepom. U svih je bolesnika udomljavanje matičnih stanica bilo uspješno, osim u jednog bolesnika koji je preminuo na +11. dan; medijan vremena do oporavka neutrofila i trombocita bio je 20 dana. S medijanom praćenja od 36 mjeseci (raspon, 4 – 73), vjerojatnost 5-godišnjeg ukupnog preživljenja bila je 93 % (95 % CI 83 – 97 %). Nije opažena razlika između djece i odraslih u pogledu ishoda (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473–6).

Retrospektivna usporedba kondicioniranja treosulfanom (n = 16) naspram busulfana (n = 81) u odraslih bolesnika otkrila je prilično usporedive stope preživljenja (70,3 ± 15,1 % naspram 69,3 ± 5,5 %), dok je rizik od akutnog GvHD-a bio niži u skupini kondicioniranoj treosulfanom (omjer izgleda 0,28; 95 % CI 0,12 – 0,67; p = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303–1310).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost kondicioniranja treosulfanom procijenjene su u 70 bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL), AML-om, MDS-om ili juvenilnom mijelomonocitnom leukemijom (JMML) kojima je primijenjen režim kondicioniranja treosulfanom i fludarabinom s tiotepom ($n = 65$) ili bez nje ($n = 5$). Doza treosulfana prilagođena je prema tjelesnoj površini bolesnika i doze od 10, 12 ili 14 g/m^2 tjelesne površine na dan primijenjene su kao dvosatne intravenske infuzije -6., -5. i -4. dana prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupno 37 bolesnika (52,9 %) bilo je mlađe od 12 godina.

Ni u jednog bolesnika nije došlo do primarnog zatajenja presatka, ali je u jednog bolesnika s ALL-om došlo do sekundarnog zatajenja presatka. Incidencija potpunog davateljskog kimerizma bila je 94,2 % (90 % CI 87,2 – 98,0 %) na kontroli +28. dan, 91,3% (90 % CI 83,6 – 96,1 %) na kontroli +100. dan i 91,2 % (90 % CI 82,4 – 96,5 %) na kontroli u 12. mjesecu.

Ukupno preživljenje u 24. mjesecu bilo je 85,7 % (90 % CI 77,1 – 91,2 %). Umrlo je ukupno 12 od 70 bolesnika (17,1 %), 8 bolesnika zbog recidiva/progresije, a 4 bolesnika zbog uzroka povezanog s transplantatom. Odsutnost smrtnosti povezane s transplantatom do +100. dana nakon TKMS-a (primarna mjera ishoda) iznosila je 98,6 % (90 % CI 93,4 – 99,9 %). Jedan smrtni slučaj povezan s transplantacijom/lječenjem zabilježen je do +100. dana nakon HSCT-a. Smrtnost povezana s transplantatom u 24. mjesecu bila je 4,6 % (90 % CI 1,8 – 11,4 %). Šesnaest bolesnika imalo je recidiv/progresiju. Kumulativna incidencija recidiva/progresije iznosila je 23,0 % (90 % CI 14,7 – 31,3 %) u +24. mjesecu.

Djelotvornost i sigurnost kondicioniranja treosulfanom i fludarabinom s tiotepom ili bez nje nadalje su procijenjene u 51 bolesnika s nemalignim bolestima (primarna imunodeficijencija, hemoglobinopatija, sindromi urođene greške metabolizma i zatajenja koštane srži). Doza treosulfana prilagođena je prema tjelesnoj površini bolesnika i doze od 10, 12 ili 14 g/m^2 tjelesne površine na dan primijenjene su kao dvosatne intravenske infuzije -6., -5. i -4. dana prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Tijekom kliničkog ispitivanja režim doziranja prilagođen je prema kategorijama tjelesne površine i odgovarajućim različitim dozama, a kao posljedica toga su 2 bolesnika primila više doze u usporedbi s početnim režimom doziranja. Pedeset bolesnika koje se moglo procijeniti, a liječeni su referentnim režimom kondicioniranja koji se sastojao od busulfana/fludarabina \pm tiotepa, služilo je kao skupina aktivne kontrole. Doza busulfana prilagođena je prema bolesnikovoj tjelesnoj težini i doze od 3,2 do 4,8 mg/kg na dan primijenjene su -7., -6., -5. i -4. dana. Većina ispitanika u ispitivanju (84 % u obje skupine) primili su intenzivirani režim s tiotepom primijenjen -2. dana u 2 jednokratne doze od 5 mg/kg tjelesne težine. Većina bolesnika bila je u dobi od 28 dana do 11 godina (88,2 % u skupini koja je primala treosulfan i 80 % u skupini koja je primala busulfan). U ovom ispitivanju alfa se nije kontrolirala za višestruko testiranje. Incidencija slučajeva bez smrtnog ishoda povezanog s transplantacijom/lječenjem iznosila je do +100. dana (mjera primarnog ishoda) 100,0 % (90 % CI 94,3 % – 100,0 %) u skupini koja je primala treosulfan i 90,0 % (90 % CI 80,1 % – 96,0 %) u skupini koja je primala busulfan. Ukupno preživljenje u 1 godini iznosilo je 96,1 % (90 % CI 88,0 % – 98,8 %) uz primjenu treosulfana i 88,0 % uz primjenu busulfana (90 % CI 77,9 % – 93,7 %). Ukupno je u 2 bolesnika (3,9 %) u skupini koja je primala treosulfan i 2 bolesnika (4,0 %) u skupini koja je primala busulfan zabilježeno primarno zatajenje presatka, dok je sekundarno zatajenje presatka bilo zabilježeno u 9 bolesnika (18,4 %) koji su kondicionirani treosulfanom. Incidencija potpunog davateljskog kimerizma bila je usporediva između skupina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Treosulfan je prolihek koji se u fiziološkim uvjetima (pH 7,4; 37 °C) spontano konvertira u monoepoksidni intermedijer i L-diepoksibutan s poluvijekom od 2,2 sata.

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene vršne razine u plazmi dosegнуте су на kraju trajanja infuzije. Maksimalne razine u plazmi (srednja vrijednost \pm SD) u odraslih bolesnika nakon 2-satne intravenske infuzije treosulfana od 10, 12 ili 14 g/m² bile su 306 \pm 94 µg/ml, 461 \pm 102 µg/ml odnosno 494 \pm 126 µg/ml.

Distribucija

Treosulfan se brzo rasporodjeljuje u tijelu; međutim, njegov prolaz kroz krvno-moždanu barijeru prilično je ograničen (vidjeti dio 5.3). U odraslih bolesnika volumen distribucije je oko 20 – 30 litara. Uz preporučenu svakodnevnu terapiju tijekom tri uzastopna dana nije bila opažena akumulacija doze. Treosulfan se ne veže za proteine plazme.

Biotransformacija

U fiziološkim uvjetima (pH 7,4, temperatura 37 °C), farmakološki neaktivni treosulfan konvertira se spontano (ne-enzimski) u aktivni monoepoksidni intermedijer (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) i konačno u L-diepoksibutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2,3,4-diepoksibutan).

Treosulfan ne inhibira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 kada se kao supstrat koristi testosteron. Međutim, kada se kao supstrat koristio midazolam, treosulfan je reverzibilno inhibirao CYP2C19 i 3A4. Treosulfan ne inhibira prijenos supstrata putem različitih proteinskih prijenosnika s izuzetkom prijenosnika P-gp i MATE2 pri vrlo visokim koncentracijama.

Eliminacija

Koncentracije treosulfana u plazmi opadaju eksponencijalno i najbolje ih opisuje proces eliminacije prvog reda podešen modelom s dva odjeljka.

Terminalni poluvijek ($T_{1/2\theta}$) intravenski primijenjenog treosulfana (do 47 g/m²) iznosi približno 2 sata. Približno 25 – 40 % doze treosulfana izluči se nepromijenjeno u mokraći unutar 24 sata, gotovo 90 % od toga unutar prvih 6 sati nakon primjene.

Linearost/nelinearnost

Regresijska analiza površine ispod krivulje ($AUC_{0-\infty}$) naspram doze treosulfana pokazala je linearnu korelaciju.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Farmakokinetička ispitivanja s treosulfanom nisu provedena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije jer su takvi bolesnici uglavnom isključeni iz alloHSCT-a. Oko 25 – 40 % treosulfana izluči se u mokraći; međutim, utjecaj bubrežne funkcije na bubrežni klirens treosulfana nije opažen.

Pedijatrijska populacija

Konvencionalni izračun doze, koji se temelji jednostavno na veličini tjelesne površine, rezultira značajno većom izloženošću (AUC) mlađe djece i dojenčadi male tjelesne površine nego što je to u adolescenata ili odraslih. Stoga je doziranje treosulfana u pedijatrijskih bolesnika potrebno prilagoditi njihovoj tjelesnoj površini (vidjeti dio 4.2), a to rezultira usporedivom izloženošću treosulfanu djece svih dobnih skupina, što odgovara izloženosti od 3 x 14 g/m² doze u odraslih.

Srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka treosulfana bila je usporediva među različitim dobnim skupinama i imala je raspon od 1,3 do 1,6 sati.

Procjena farmakokinetike/farmakodinamike nije pokazala značajnu promjenu u vremenu do uspješnog udomljavanja stanica kao funkciji AUC-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Supkronično intravensko liječenje u trajanju od četiri tjedna u štakora je dovelo do hematoloških promjena u vidu smanjenog broja leukocita i neutrofilnih granulocita, smanjene relativne težine slezene i timusa u kontekstu atrofije limfoidnog tkiva te depresije koštane srži. Opažene su limfohistiocitna infiltracija skeletne muskulature i patohistološke promjene mokraćnog mjehura. Znakovi hematurije opaženi su većinom u mužjaka.

Zbog svog alkilirajućeg mehanizma djelovanja treosulfan se karakterizira kao genotoksičan spoj kancerogenog potencijala. Nisu provedena specifična ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s treosulfanom u životinja. Međutim, tijekom testova kronične toksičnosti u štakora, spermatogeneza i funkcija jajnika bile su značajno oštećene. Objavljeni literaturni podaci ukazuju na gonadotoksičnost treosulfana u mužjaka i ženki miševa prije puberteta i u pubertetu.

Objavljeni podaci koji se odnose na liječenje miševa i štakora L-diepoksibutanom (alkilirajući produkt transformacije treosulfana) otkrili su oštećenje plodnosti, razvoja maternice i jajnika te sperme.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

U ispitivanjima toksičnosti u juvenilnih štakora treosulfan je izazvao blago usporenje tjelesnog razvoja i neznatno odgodio vrijeme vaginalnog otvaranja u ženki. U štakora je opažen vrlo slab prolazak treosulfana kroz krvno-moždanu barijeru. Koncentracije treosulfana u tkivu mozga bile su 95 % – 98 % niže od onih u plazmi. Međutim, ustanovljena je približno 3 puta veća izloženost u tkivu mozga juvenilnih štakora u usporedbi s mlađim odraslim štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Rekonstituirana otopina za infuziju

Nakon rekonstitucije s 4,5 mg/ml (0,45%-tnom) otopinom natrijevog klorida, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je u trajanju od 3 dana pri 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Ne čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) jer to može prouzročiti taloženje.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju

Bočica od bezbojnog stakla tipa I s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, koja sadrži 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

Bočica od bezbojnog stakla tipa I s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, koja sadrži 5 g treosulfana.

Trecondi je dostupan u pakiranjima od 1 ili 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i kod svih citotoksičnih tvari, pri rukovanju treosulfanom treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Lijek treba rekonstituirati za to osposobljeno osoblje. Pri rukovanju treosulfanom potrebno je izbjegavati udisanje, doticaj s kožom ili sluznicama (preporučuje se upotreba odgovarajućih jednokratnih zaštitnih rukavica, naočala, pregače i maske). Kontaminirane dijelove tijela treba pažljivo isprati vodom i sapunom, oči treba isprati 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida. Može se preporučiti rad na posebnoj sigurnosnoj radnoj klupi opremljenoj laminarnim protokom te s vodonepropusnom, upijajućom jednokratnom folijom. Odgovarajuća pažnja i mjere opreza potrebne su kad se zbrinjava pribor (štreljke, igle itd.) upotrijebljen za rekonstituciju citotoksičnih lijekova. Na svim štreljkama i kompletima upotrijebite *luer-lock* nastavke. Igle većeg promjera preporučuju se kako bi se minimizirao tlak i moguće stvaranje aerosola. Ovo posljednje može se smanjiti i primjenom igle s izlaznim ventilom.

Trudnice među osobljem treba isključiti iz rukovanja citotoksičnim lijekovima.

Upute za rekonstituciju treosulfana:

1. Treosulfan se rekonstituira u svom originalnom staklenom spremniku. Rekonstituirane otopine treosulfana mogu se zajedno dodati u veću staklenu bočicu, PVC vrećicu ili PE vrećicu.
2. Kako bi se izbjegli problemi s topljivošću, zagrijte otapalo, 4,5 mg/ml (0,45%-tnu) otopinu natrijevog klorida, na temperaturu 25 °C – 30 °C (ne višu), upotrebom primjerice vodene kupelji.
3. Protresanjem pažljivo ukonite prašak treosulfana s unutarnje površine boćice. Taj je postupak vrlo važan, jer vlaženje praška koji se zalijepi za površinu rezultira zgrudnjavanjem. Ako se to dogodi, energično tresite bočicu dok se zgrudani prašak ne otopi.
4. Rekonstituirajte protresanjem svaku bočicu lijeka Trecondi koja sadrži 1 g treosulfana u 20 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida.
Rekonstituirajte protresanjem svaku bočicu lijeka Trecondi koja sadrži 5 g treosulfana u 100 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida.

Za pripremu 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida mogu se izmiješati jednaki volumeni 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida i vode za injekcije.

Rekonstituirana otopina sadrži 50 mg treosulfana po ml i izgledom je bistra bezbojna otopina. Otopine koje pokazuju bilo kakve znakove taloženja ne smiju se upotrijebiti.

Treosulfan ima mutageni i kancerogeni potencijal. Ostatke lijeka kao i sav pribor upotrijebljen za rekonstituciju i primjenu treba uništiti prema standardnim postupcima koji se primjenjuju za antineoplastične lijekove, poštujući postojeće zakone u pogledu odlaganja opasnog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. siječnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11/2023

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.