1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trecondi 1 g, poudre pour solution pour perfusion
Trecondi 5 g, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trecondi 1 g, poudre pour solution pour perfusion
Un flacon de poudre contient 1 g de tréosulfan.

Trecondi 5 g, poudre pour solution pour perfusion
Un flacon de poudre contient 5 g de tréosulfan.

Après reconstitution conformément à la rubrique 6.6, 1 mL de solution pour perfusion contient 50 mg de tréosulfan.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre cristalline, blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le tréosulfan en association avec la fludarabine est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et non malignes âgé de plus d'1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le tréosulfan doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements de conditionnement préalable aux greffes allogéniques de CSH.

Posologie

Adultes atteints de pathologies malignes

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine.
La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 10 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 30 g/m² ;
- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -6, -5, -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- Le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine aux Jours -4, -3, -2 (protocole FT_{10}).

Adultes atteints de pathologies non malignes

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine, avec ou sans thiotépa.

La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 14 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -6, -5, -4) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 42 g/m² ;
- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -7, -6, -5, -4, -3) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine aux Jours -6, -5, -4 (protocole FT_{14}).
- 5 mg/kg de thiotépa administré deux fois par jour, à raison de 2 perfusions intraveineuses de 2-4 heures au Jour -2 avant la perfusion de cellules souches (Jour 0).

Populations particulières

Population pédiatrique (patients âgés de plus d'1 mois)

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine, avec thiotépa (protocole d'intensification ; protocole $FT_{10\text{-}14}TT$) ou sans thiotépa (protocole $FT_{10\text{-}14}$).
La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 10-14 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -6, -5, -4) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 30-42 g/m² ;
  Il convient d'établir la dose de tréosulfan en fonction de la surface corporelle du patient conformément au tableau suivant (voir rubrique 5.2) :

Surface corporelle (m²)	**Dose de tréosulfan (g/m²)**
< 0,4	10,0
≥ 0,4 à < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -7, -6, -5, -4, -3) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine ;
- thiotépa (protocole d'intensification de 5 mg/kg, deux fois par jour) administré à raison de deux perfusions intraveineuses de 2-4 heures au Jour -2 avant la perfusion de cellules souches (Jour 0).

La sécurité et l'efficacité du tréosulfan chez les enfants de moins d'1 mois n'ont pas encore été établies.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, quel que soit le sous-groupe concerné.

Insuffisant rénal et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance légère à modérée ; toutefois, le tréosulfan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Le tréosulfan doit être administré par perfusion intraveineuse de 2 heures.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Lors de la manipulation du tréosulfan, il convient d'éviter tout risque d'inhalation et de contact avec la peau ou les muqueuses. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent en aucun cas manipuler les cytotoxiques.

L'administration intraveineuse doit être réalisée avec précaution afin d'éviter une extravasation (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active
- Maladie infectieuse active non contrôlée
- Insuffisance cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale concomitante d'intensité sévère
- Anémie de Fanconi et autres troubles de la réparation de l'ADN
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Administration de vaccins vivants

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

L'effet thérapeutique recherché d'un traitement de conditionnement à base de tréosulfan est une myélosuppression profonde accompagnée d'une pancytopénie apparaissant chez tous les patients. Il est donc recommandé de contrôler fréquemment les éléments figurés du sang jusqu'à récupération du système hématopoïétique.
Au cours des phases de neutropénie sévère (durée médiane de la période neutropénique de 14-17,5 jours chez l'adulte et de 20-22 jours chez le patient pédiatrique), le risque d'infection est augmenté. En conséquence, un traitement anti-infectieux (antibactérien, antiviral, antifongique) administré de manière empirique ou prophylactique doit être envisagé. L'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF) ou la transfusion de plaquettes et/ou de globules rouges doivent être réalisées suivant l'indication médicale.

Tumeurs malignes secondaires

Les tumeurs malignes secondaires sont des complications bien établies de la pré-transplantation allogénique de CSH chez les patients survivants à long terme. Les circonstances selon lesquelles le tréosulfan contribue à leur survenue restent inconnues. Le risque de survenue de tumeurs malignes secondaires doit être expliqué au patient. Au vu des données obtenues chez l'homme, le tréosulfan a été classé parmi les substances carcinogènes humaines par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

Mucite

La mucite buccale (y compris à grades de sévérité élevés) constitue un effet indésirable très fréquent du traitement de conditionnement à base de tréosulfan préalable à une greffe allogénique de CSH (voir rubrique 4.8). Le recours à une prophylaxie des mucites (ex. antimicrobiens topiques, protecteurs à effet barrière, glace et hygiène buccale adéquate) est recommandé.

Vaccins

L'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée.

Fertilité

Le tréosulfan peut altérer la fertilité. Il est donc conseillé aux hommes traités par tréosulfan de ne pas concevoir d'enfant pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement et de se renseigner sur la cryoconservation de sperme avant leur traitement, en raison du risque de survenue d'une stérilité non réversible liée au traitement avec le tréosulfan.
Une suppression de la fonction ovarienne et des aménorrhées accompagnées de symptômes de la ménopause surviennent fréquemment chez les patientes pré-ménopausées (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Convulsions

Des cas isolés de convulsions ont été décrits chez des nourrissons (âgés de ≤ 4 mois) atteints de déficits immunitaires primitifs suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan associé à la fludarabine ou au cyclophosphamide. En conséquence, il convient de surveiller étroitement les nourrissons âgés de ≤ 4 mois à la recherche de signes de réactions indésirables de nature neurologique. Bien que l'imputabilité du tréosulfan n'ait pas été établie, l'utilisation d'une prophylaxie par clonazépam chez les enfants âgés de moins d'1 an pourrait être envisagée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Un lien significatif a été établi entre l'âge et la survenue de toxicités respiratoires chez le patient pédiatrique recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan.
Les enfants de moins d'1 an (principalement les patients atteints de pathologies non malignes, en particulier de déficits immunitaires) sont davantage exposés à des toxicités respiratoires de grade III/IV, lesquelles sont probablement liées à la présence d'infections pulmonaires préexistantes au traitement de conditionnement.

Dermite du siège

Une dermite du siège est possible chez les enfants les plus jeunes en raison de l'élimination du tréosulfan dans les urines. Un changement fréquent des couches jusqu'à 6 à 8 heures après chaque perfusion de tréosulfan est donc de rigueur.

Extravasation

Le tréosulfan est considéré comme un irritant. Son administration par voie intraveineuse doit donc être réalisée dans des conditions assurant la protection du patient. En cas d'extravasation suspectée, il convient de mettre en place des mesures générales de prise en charge. Aucune mesure n'est à ce jour recommandée en particulier.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec le tréosulfan n'a été décrite dans le cadre de chimiothérapies intensives.

Des études *in vitro* approfondies ne permettent pas d'exclure totalement le risque d'interactions entre des concentrations plasmatiques élevées de tréosulfan et les cytochromes CYP3A4, CYP2C19 ou les substrats de la glycoprotéine P (P-gp). La modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie prédit une interaction faible (rapport des ASC ≥ 1,25 et < 2) à modérée (rapport des ASC ≥ 2 et < 5) pour le CYP3A4, une interaction faible pour le CYP2C19 et une interaction négligeable (rapport des ASC < 1,25) pour la P-gp. En conséquence, les médicaments à index thérapeutique étroit (ex. digoxine) et qui sont des substrats du CYP3A4 ou du CYP2C19 ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par tréosulfan.
Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques des médicaments concomitants (demi-vie, par ex.) et de la répartition temporelle de leurs administrations, il est possible que le risque d'interaction soit

réduit à un niveau nul (rapport des ASC < 1,25) si tous les médicaments concomitants sont administrés 2 heures avant ou 8 heures après la perfusion intraveineuse du tréosulfan sur 2 heures.

L'effet du tréosulfan sur la pharmacocinétique de la fludarabine n'est pas connu.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer, ainsi que les hommes actifs sexuellement doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tréosulfan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tréosulfan est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le tréosulfan est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le tréosulfan.

Fertilité

Le tréosulfan est susceptible de diminuer la fertilité chez l'homme et chez la femme (voir rubrique 4.4). Il est conseillé aux hommes de se renseigner sur la cryoconservation de sperme avant leur traitement en raison du risque de survenue d'une stérilité non réversible.

Comme c'est le cas avec d'autres agents alkylants utilisés en traitement de conditionnement, le tréosulfan peut entraîner une suppression de la fonction ovarienne et des aménorrhées accompagnées de symptômes de la ménopause chez les patientes préménopausées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tréosulfan a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est probable que certaines réactions indésirables du tréosulfan telles que nausées, vomissements ou sensations vertigineuses puissent avoir un effet sur ces aptitudes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet thérapeutique recherché d'un traitement de conditionnement à base de tréosulfan est une myélosuppression profonde accompagnée d'une pancytopénie apparaissant chez tous les patients. Un retour à la normale des résultats de l'hémogramme est généralement observé après la greffe de CSH.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (patients adultes/population pédiatrique) suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan préalable à une greffe allogénique de CSH comprennent : infections globales (10,1 %/11,6 %), affections gastro-intestinales (nausées [38,0 %/26,4 %], stomatite [36,4 %/66,1 %], vomissements [22,5 %/42,1 %], diarrhée [14,4 %/33,1 %], douleurs abdominales [9,6 %/17,4 %]), fatigue (14,4 %/1,7 %), hépatotoxicité (0,3 %/26,4 %), neutropénie fébrile (10,1 %/1,7 %), appétit diminué (8,0 %/0,8 %), rash maculopapuleux (5,2 %/7,4 %), prurit (2,8 %/10,7 %), alopécie (1,5 %/9,9 %), fièvre (4,1 %/13,2 %), œdème (6,2 %/0,8 %), rash (0,7 %/5,8 %) et élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT [4,9 %/10,7 %]), de l'aspartate aminotransférase (ASAT [4,1 %/6,6 %] et de la bilirubine (17,1 %/6,6 %).

Patients adultes

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés dans le tableau ci-dessous émanent de 5 études cliniques (incluant un nombre total de 613 patients) au cours desquelles le tréosulfan en association avec la fludarabine a été étudié en tant que traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH chez des patients adultes. Le tréosulfan a été administré à une dose comprise entre 10 et 14 g/m² de surface corporelle pendant 3 jours consécutifs.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système de classes d'organes (SOC)	**Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence**	**Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence**
Infections et infestations*	**Fréquent** Infections (bactériennes, virales, fongiques), sepsis[a] **Fréquence indéterminée** Choc septique[c]	**Fréquent** Infections (bactériennes, virales, fongiques), sepsis[a] **Fréquence indéterminée** Choc septique[c]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)*	**Fréquence indéterminée** Malignité secondaire liée au traitement	**Fréquence indéterminée** Malignité secondaire liée au traitement
Affections hématologiques et du système lymphatique*	**Très fréquent** Myélosuppression, pancytopénie, neutropénie fébrile	**Très fréquent** Myélosuppression, pancytopénie, neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	**Fréquent** Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**Fréquent** Appétit diminué **Peu fréquent** Intolérance au glucose dont hyperglycémie et hypoglycémie **Fréquence indéterminée** Acidose[b]	**Fréquent** Appétit diminué **Peu fréquent** Intolérance au glucose, dont hyperglycémie et hypoglycémie **Fréquence indéterminée** Acidose[b]
Affections psychiatriques	**Fréquent** Insomnie **Peu fréquent** État confusionnel	**Fréquence indéterminée** État confusionnel

Système de classes d'organes (SOC)	Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence	Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence
Affections du système nerveux	**Fréquent** Céphalée, sensation vertigineuse **Peu fréquent** Hémorragie intracrânienne, neuropathie périphérique sensitive **Fréquence indéterminée** Encéphalopathie, trouble extrapyramidal, syncope, paresthésie	**Peu fréquent** Céphalées **Fréquence indéterminée** Encéphalopathie, hémorragie intracrânienne, syncope, neuropathie périphérique sensitive
Affections oculaires	**Fréquence indéterminée** Sécheresse oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	**Peu fréquent** Vertige	
Affections cardiaques*	**Fréquent** Arythmies cardiaques (ex. fibrillation auriculaire, arythmie sinusale) **Fréquence indéterminée** Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, épanchement péricardique	**Peu fréquent** Arythmies cardiaques (ex. fibrillation auriculaire, arythmie sinusale) **Fréquence indéterminée** Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	**Fréquent** Hypertension, hypotension, bouffée congestive **Peu fréquent** Hématome **Fréquence indéterminée** Embolie	**Peu fréquent** Hypertension **Fréquence indéterminée** Embolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Fréquent** Dyspnée, épistaxis **Peu fréquent** Pneumopathie inflammatoire, épanchement pleural, inflammation du larynx ou du pharynx, douleur oropharyngée, hoquet **Fréquence indéterminée** Douleur laryngée, toux, dysphonie	**Peu fréquent** Dyspnée **Fréquence indéterminée** Pneumopathie inflammatoire, épanchement pleural, inflammation du pharynx, épistaxis

Système de classes d'organes (SOC)	Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence	Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence
Affections gastro-intestinales*	**Très fréquent** Stomatite/mucite, diarrhée, nausée, vomissement **Fréquent** Douleur buccale, gastrite, dyspepsie, constipation, dysphagie, douleur abdominale, douleur gastro-intestinale ou de l'œsophage **Peu fréquent** Hémorragie buccale, distension abdominale, bouche sèche **Fréquence indéterminée** Hémorragie gastrique, colite neutropénique, œsophagite, inflammation anale	**Fréquent** Stomatite/mucite, diarrhée, nausée, douleur abdominale **Peu fréquent** Vomissement, douleur buccale, dysphagie, douleur gastro-intestinale ou de l'œsophage **Fréquence indéterminée** Hémorragie gastrique ou buccale, colite neutropénique
Affections hépatobiliaires*	**Peu fréquent** Maladie veino-occlusive hépatique **Fréquence indéterminée** Hépatotoxicité, hépatomégalie	**Fréquence indéterminée** Maladie veino-occlusive hépatique, hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Fréquent** Rash maculopapuleux, purpura, érythème, érythrodysesthésie palmo-plantaire, prurit, alopécie **Peu fréquent** Érythème polymorphe, dermatite acnéiforme, rash, sécheresse cutanée **Fréquence indéterminée** Nécrose cutanée ou ulcère cutané, dermatite, hyperpigmentation cutanée[d]	**Peu fréquent** Rash maculopapuleux **Fréquence indéterminée** Nécrose cutanée, purpura, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	**Fréquent** Douleurs aux extrémités, dorsalgie, douleur osseuse, arthralgie **Peu fréquent** Myalgie	**Fréquence indéterminée** Douleurs aux extrémités, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	**Fréquent** Insuffisance rénale aiguë, hématurie **Peu fréquent** Douleur des voies urinaires **Fréquence indéterminée** Insuffisance rénale, cystite hémorragique[c], dysurie	**Peu fréquent** Insuffisance rénale aiguë **Fréquence indéterminée** Hématurie

Système de classes d'organes (SOC)	Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence	Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	**Très fréquent** États asthéniques (fatigue, asthénie, léthargie) **Fréquent** Œdème, fièvre[e], frissons **Peu fréquent** Douleur thoracique non cardiaque	**Fréquent** Fatigue **Fréquence indéterminée** Douleur thoracique non cardiaque, fièvre[e]
Investigations	**Très fréquent** Bilirubine sanguine augmentée **Fréquent** Transaminases (ALAT/ASAT) augmentées, γGT augmentées, protéine C-réactive augmentée, poids diminué, poids augmenté **Peu fréquent** Phosphatase alcaline sanguine augmentée **Fréquence indéterminée** Lactate déshydrogénase (LDH) du sang augmentée	**Fréquent** Bilirubine sanguine augmentée, transaminases (ALAT/ASAT) augmentées, γGT augmentées **Peu fréquent** Protéine C-réactive augmentée **Fréquence indéterminée** Phosphatase alcaline sanguine augmentée

* Voir détails dans les rubriques suivantes

[a] Infection cliniquement ou microbiologiquement documentée associée à une neutropénie de grade 3 ou 4 (nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 1,0 x 10^9/l) et sepsis

[b] Une acidose peut être une conséquence de la libération d'acide méthanesulfonique suite à l'activation/clivage du tréosulfan dans le plasma.

[c] Cas décrits (> 2) suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan issus d'autres sources

[d] Pigmentation de couleur bronze

[e] Fièvre en l'absence de neutropénie, avec une neutropénie définie comme un NAN< 1,0 x 10^9/l

Description de certains effets indésirables

Infections globales

L'incidence globale des infections était de 10,1 % (62/613). Cela inclut l'incidence des infections bactériennes, virales et fongiques (50/613 ; 8,1 %) et des sepsis globaux (12/613 ; 2 %). Le type d'infection le plus fréquent était une infection pulmonaire (10/62 [16,1 %]). Les pathogènes incluaient des bactéries (ex. *Staphylococcus, Enterococcus, Corynebacterium*), des virus (ex. cytomégalovirus [CMV], virus d'Epstein-Barr [EBV]), ainsi que des champignons (ex. candida). Les sepsis globaux incluent les cas de sepsis (9/613 ; 1,5 %), de sepsis à staphylocoque (2/613 ; 0,3 %) et de sepsis à entérocoque (1/613 ; 0,2 %). Le taux d'infection était plus faible chez les patients traités avec le régime posologique de 10 g/m² de tréosulfan par jour, du Jour -4 au Jour -2 (8,1 %).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Un adulte sur les 613 patients étudiés (0,2 %) a développé une tumeur maligne secondaire (cancer du sein). Quelques autres cas de tumeur maligne secondaire suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan ont été décrits par d'autres médecins investigateurs. Une leucémie myéloblastique aiguë a été observée chez 1,4 % des 553 patients atteints de tumeurs solides après un traitement au long cours par doses conventionnelles de tréosulfan *per os*.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des affections hématologiques ont été observées chez 62 des 613 patients adultes (10,1 %). L'effet indésirable le plus fréquent était une neutropénie fébrile (10,1 %). L'incidence la plus faible a été décrite avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (4,4 %). La durée médiane (25e/75e percentiles) de la neutropénie était de 14 (12, 20) jours avec la dose de tréosulfan à 10 g/m² et de 17,5 (14, 21) jours avec la dose de tréosulfan de 14 g/m².

Affections cardiaques

Des affections cardiaques ont été observées chez 21 patients (3,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des arythmies cardiaques, ex. fibrillation auriculaire (1,0 %), tachycardie sinusale (0,8 %), tachycardie supraventriculaire (0,3 %) et extrasystole ventriculaire (0,3 %). Des cas isolés d'arrêt cardiaque, d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été décrits. La fréquence la plus basse d'affections cardiaques a été observée avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (2,6 %).

Affections gastro-intestinales

Des troubles gastro-intestinaux ont été observés chez 379 patients (61,8 %). Les effets indésirables les plus fréquemment décrits étaient : nausée (38,0 %), stomatite (36,4 %), vomissement (22,5 %), diarrhée (14,4 %) et douleur abdominale (9,6 %). Les fréquences les plus faibles de ces effets indésirables ont été observées avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % et 6,7 %, respectivement).

Affections hépatobiliaires

L'incidence globale de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique était de 0,8 % (5/613). Les MVO sont survenues uniquement avec le régime posologique de 14 g/m²/jour de tréosulfan. Aucun de ces cas n'a été d'issue fatale ou n'a menacé le pronostic vital des patients.

Population pédiatrique

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions indésirables rapportées dans le tableau ci-dessous émanent de deux études cliniques (incluant un total de 121 patients, âge médian : 7 ans [plage : 0-17 ans]) au cours desquelles le tréosulfan en association avec la fludarabine (et associé à du thiotépa dans la plupart des cas) a été administré en tant que traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH chez des patients pédiatriques atteints de pathologies malignes ou non malignes. Le tréosulfan a été administré à une dose comprise entre 10 et 14 g/m² de surface corporelle sur trois jours consécutifs.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système de classes d'organes (SOC)	**Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence**	**Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence**
Infections et infestations*	**Très fréquent** Infections (bactériennes, virales, fongiques)	**Fréquent** Infections (bactériennes, virales, fongiques)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)*	**Fréquence indéterminée** Malignité secondaire liée au traitement[a]	**Fréquence indéterminée** Malignité secondaire liée au traitement[a]

Système de classes d'organes (SOC)	Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence	Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique*	**Très fréquent** Myélosuppression, pancytopénie **Fréquence indéterminée** Neutropénie fébrile	**Très fréquent** Myélosuppression, pancytopénie **Fréquence indéterminée** Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**Fréquence indéterminée** Alcalose, déséquilibre électrolytique, hypomagnésémie, appétit diminué	**Fréquence indéterminée** Alcalose
Affections du système nerveux*	**Fréquent** Céphalée **Fréquence indéterminée** Convulsion, paresthésie	**Fréquence indéterminée** Paresthésie
Affections oculaires	**Fréquence indéterminée** Hémorragie conjonctivale, sécheresse oculaire	
Affections vasculaires	**Fréquence indéterminée** Syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypertension, hypotension	**Fréquence indéterminée** Syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Fréquent** Douleur oropharyngée, épistaxis **Fréquence indéterminée** Hypoxie, toux	**Fréquence indéterminée** Hypoxie
Affections gastro-intestinales	**Très fréquent** Stomatite/mucite, diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale **Fréquent** Dysphagie, inflammation anale, douleur buccale **Fréquence indéterminée** Colite neutropénique, dyspepsie, proctite, douleur gingivale, douleur de l'œsophage, constipation	**Très fréquent** Stomatite/mucite **Fréquent** Dysphagie, diarrhée, nausée, vomissement **Fréquence indéterminée** Colite neutropénique, douleur abdominale, douleur de l'œsophage
Affections hépatobiliaires	**Très fréquent** Hépatotoxicité **Fréquence indéterminée** Maladie veino-occlusive hépatique, hépatotomégalie	

Système de classes d'organes (SOC)	Effets indésirables, tous grades confondus / Fréquence	Effets indésirables de grades 3-4 / Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Très fréquent** Prurit, alopécie **Fréquent** Dermatite exfoliatrice, rash maculopapuleux, rash, érythème, urticaire, douleur cutanée, hyperpigmentation de la peau[b] **Fréquence indéterminée** Ulcère cutané, érythème polymorphe, dermatite bulleuse, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmo-plantaire, dermite du siège[a]	**Fréquent** Dermatite exfoliatrice, rash maculopapuleux **Fréquence indéterminée** Érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	**Fréquence indéterminée** Douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires	**Fréquence indéterminée** Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, cystite d'origine non infectieuse, hématurie	**Fréquence indéterminée** Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, cystite d'origine non infectieuse
Affections des organes de reproduction et du sein	**Fréquence indéterminée** Érythème scrotal, douleur pénienne	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	**Très fréquent** Fièvre[c] **Fréquent** Frissons **Fréquence indéterminée** Œdème de la face, fatigue, douleur	
Investigations	**Très fréquent** ALAT augmentées **Fréquent** ASAT augmentées, bilirubine sanguine augmentée, protéine C-réactive augmentée **Fréquence indéterminée** γGT augmentées	**Fréquent** ALAT augmentées, bilirubine sanguine augmentée **Fréquence indéterminée** ASAT augmentées, γGT augmentées, protéine C-réactive augmentée

* Voir détails dans les rubriques suivantes

[a] Cas décrits (> 1) suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan issus d'autres sources

[b] Pigmentation de couleur bronze

[c] Fièvre en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles PNN < 1,0 x 10^9/l

Description de certains effets indésirables

Infections

L'incidence globale des infections chez les 121 patients pédiatriques était de 11,6 % (14/121) et était donc comparable à celle observée dans le groupe de patients adultes. La fréquence était plus élevée dans la tranche d'âge pédiatrique de 12-17 ans (6/39 [15,4 %]) par rapport aux enfants plus jeunes (7/59 [11,9 %]).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Un cas de tumeur maligne secondaire (syndrome myélodysplasique) a été décrit chez un enfant environ 12 mois après un traitement de conditionnement à base de tréosulfan pour la drépanocytose. Six cas de tumeur maligne secondaire ont été décrits par d'autres médecins investigateurs suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. Cinq patients pédiatriques ont reçu une greffe allogénique de CSH en raison de déficits immunitaires primitifs, à savoir, des pathologies comportant *per se* un risque augmenté de néoplasmes. Ils ont développé un syndrome myélodysplasique, une leucémie lymphoblastique aiguë et un sarcome d'Ewing. Un patient atteint de lymphohistiocytose hémophagocytaire a développé une leucémie myéloïde chronique juvénile secondaire.

Affections hématologiques et du système lymphatique

La durée médiane (25^{e}/75^{e} percentiles) de la neutropénie était de 22 (17, 26) jours chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et de 20 (15, 25) jours chez les patients atteints de pathologies non malignes.

Affections du système nerveux

Des convulsions survenues dans un contexte d'infection du cerveau ont été décrites chez un des 121 patients pédiatriques. Un rapport émanant d'une étude à l'initiative d'un investigateur réalisée chez des enfants atteints de déficits immunitaires primitifs décrit cinq cas de convulsions survenues suite à d'autres protocoles thérapeutiques de conditionnement à base de tréosulfan (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via (voir détails ci-dessous).

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le principal effet toxique du tréosulfan est une myélosuppression profonde accompagnée d'une pancytopénie. En outre, des acidoses, toxicités cutanées, nausées, vomissements et gastrites peuvent également survenir. En l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques, la dose de tréosulfan recommandée constituerait un surdosage. On ne connaît pas d'antidote spécifique au surdosage du tréosulfan. Les paramètres hématologiques doivent être rigoureusement contrôlés et des mesures de soutien des fonctions vitales doivent être mises en place dans les plus brefs délais.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, agents alkylants, code ATC : L01AB02

Mécanisme d'action

Le tréosulfan est une prodrogue d'un agent alkylant bifonctionnel dont l'activité cytotoxique s'exerce sur les précurseurs hématopoïétiques. L'activité du tréosulfan réside en sa conversion spontanée en une forme mono-époxyde intermédiaire et en L-diépoxybutan (voir rubrique 5.2).
La formation d'époxydes résulte en une alkylation des centres nucléophiles de l'acide désoxyribonucléique (ADN) accompagnée d'une réticulation de l'ADN, phénomènes que l'on considère responsables de la déplétion en cellules souches et des effets antinéoplasiques obtenus.

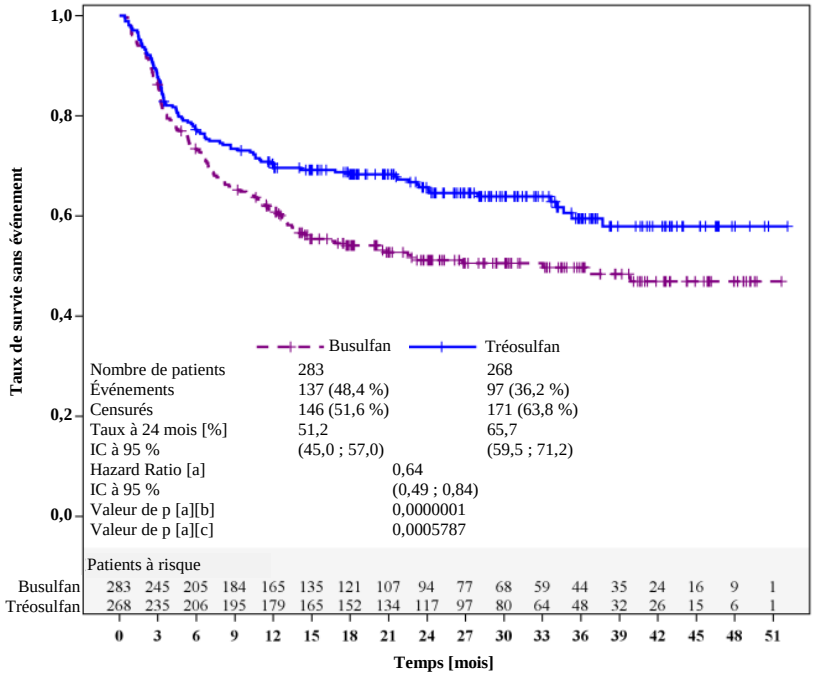
Effets pharmacodynamiques

Le tréosulfan est un produit à large activité antinéoplasique et antileucémique. Cette activité a été démontrée chez la souris transplantée et sur les lymphomes/leucémies, sarcomes et hépatomes du rat, les xénogreffes de tumeurs chez l'homme, les biopsies tumorales humaines et les lignées cellulaires humaines.
Les effets immunosuppresseurs du tréosulfan sont attribués à sa toxicité à l'égard des cellules progénitrices primaires et différenciées, des lymphocytes T et NK, à une diminution de la cellularité des organes lymphoïdes primaires et secondaires et à un effet limitatif sur le « choc cytokinique » qui précède l'apparition d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) et qui est impliquée dans la pathogenèse de la maladie veino-occlusive.

Efficacité et sécurité cliniques

Au cours de l'essai pivot de phase III, des patients adultes atteints de leucémie myéloblastique aiguë (LMA) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) et à risque élevé dans le cadre de traitements de conditionnement standards en raison d'un âge élevé (≥ 50 ans) ou de comorbidités (score > 2 de l'indice de comorbidité spécifique de la greffe de cellules souches [HCT-CI]) ont été randomisés pour recevoir soit un traitement de conditionnement par le tréosulfan à raison de 3 × 10 g/m² en association avec la fludarabine (FT_{10} ; n = 268), soit un traitement par le busulfan par voie intraveineuse (dose totale de 6,4 mg/kg) en association avec la fludarabine (FB2 ; n = 283), préalable à une greffe allogénique de CSH. Soixante-quatre pour cent (64 %) des patients étaient atteints de LMA et 36 % de SMD. L'âge médian des patients était de 60 ans (plage : 31-70 ans) ; 25 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans.
Le critère d'évaluation principal de cette étude était la survie sans événement (SSE) après 2 ans. Les événements étaient définis comme une rechute de la maladie, un échec de greffe ou le décès (selon la première éventualité). La non-infériorité du protocole FT_{10} par rapport au protocole de référence FB2 a été prouvée statistiquement. La valeur de p de 0,0005787 indique la supériorité du tréosulfan par rapport au busulfan (Figure 1).

Figure 1 : Estimations de la survie sans événement au moyen de la méthode de Kaplan-Meier (population FAS)



[a] Ajusté avec pour facteur le type de donneur et avec pour strates le groupe de risque et le centre au moyen d'un modèle de régression de Cox.
[b] Pour analyse de la non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan.
[c] Pour analyse de la supériorité du tréosulfan par rapport au busulfan.

Les analyses de la SSE à 2 ans dans divers sous-groupes prédéfinis (type de donneur, groupe de risque, pathologie, groupe d'âge, score HCT-CI, statut de rémission à l'entrée dans l'étude et diverses combinaisons de ces paramètres) ont toutes été favorables au protocole à base de tréosulfan (hazard ratio [HR] du FT_{10} *vs* FB2 < 1), à une seule exception près (groupe de risque II de patients avec donneur familial haplo-identique ; HR 1,18 [IC à 95 % ; 0,61, 2,26]).
Des résultats supplémentaires sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Résultats du traitement à 24 mois (population FAS)

Paramètre	**Tréosulfan**	**Busulfan**	**Hazard ratio[b] (IC à 95 %)**	**Valeur de p[b]**
Nombre de patients	268	283		
Survie globale[a], % (IC à 95 %)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Incidence cumulée de rechute/progression ; % (IC à 95 %)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Incidence cumulée de mortalité liée à la greffe ; % (IC à 95 %)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043
[a] D'après des estimations de Kaplan-Meier ; [b] ajusté par type de donneur, groupe de risque et centre au moyen d'un modèle de régression de Cox.				

Les résultats relatifs à la GvH sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Incidence cumulée de maladie du GvH (population FAS)

Paramètre	**Tréosulfan**	**Busulfan**	**Valeur de p**
Nombre de patients	268	283	
GvH aiguë, tous grades confondus ; % (IC à 95 %)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
GvH aiguë, grades III/IV ; % (IC à 95 %)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
GvH chronique[a] ; % (IC à 95 %)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
GvH chronique extensive[a], % (IC à 95 %)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
[a] *Jusqu'à 2 ans suite à la greffe allogénique de CSH*			

Les informations disponibles sur le traitement de conditionnement à base de tréosulfan (protocole FT_{14} + thiotépa ; voir rubrique 4.2) chez le patient adulte atteint de pathologies non malignes sont limitées. Les principales indications d'une greffe allogénique de CSH précédée d'un traitement de conditionnement par tréosulfan chez l'adulte atteint de pathologies non malignes sont les hémoglobinopathies (ex. drépanocytose, thalassémie majeure [TM]), un déficit immunitaire primitif, un syndrome hémophagocytaire, un trouble de la régulation immunitaire et une aplasie médullaire.

Dans une étude, 31 patients atteints de pathologies non malignes ont été traités par un protocole FT_{14} associé à des globulines anti-thymocytes. L'âge des patients était compris entre 0,4 et 30,5 ans ; 29 % d'entre eux présentaient un score HCT-CI > 2. Tous les patients ont été greffés, avec un délai médian avant prise de greffe des neutrophiles de 21 jours (plage : 12-46). La survie globale projetée à deux ans était de 90 %. Des réponses complètes ont été observées chez 28 patients (90 %), telles que mesurées par symptomatologie clinique et analyses biologiques (Burroughs LM *et al* ; Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

Un groupe italien a traité 60 patients atteints de TM (âge compris entre 1-37 ans ; y compris 12 adultes) par un protocole FT_{14} associé à de la thiotépa. Tous les patients ont été greffés à l'exception d'un patient, décédé au Jour +11 ; le délai médian de récupération en neutrophiles et en plaquettes était de 20 jours. Avec un suivi médian de 36 mois (plage : 4-73), la probabilité de survie globale à 5 ans était de 93 % (IC à 95 % : 83-97 %). Aucune différence en termes de résultats n'a été observée entre les patients pédiatriques et les adultes (Bernardo ME *et al.*; Blood 2012; 120(2):473-6).

Une comparaison rétrospective entre un traitement de conditionnement à base de tréosulfan (n=16) et un traitement de conditionnement à base de busulfan (n=81) chez le patient adulte a révélé des taux de survie fortement comparables (70,3 ± 15,1 % *vs*. 69,3 ± 5,5 %), tandis que le risque de maladie du GvH était inférieur dans le groupe sous tréosulfan (odds ratio de 0,28 ; IC à 95 %, 0,12-0,67 ; p = 0,004) (Caocci G *et al.* ; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du traitement de conditionnement à base de tréosulfan ont été évaluées chez 70 patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), de LMA, de SMD ou de leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) ayant reçu un traitement de conditionnement par tréosulfan et fludarabine avec (n = 65) ou sans (n = 5) thiotépa. La dose de tréosulfan a été adaptée en fonction de la surface corporelle propre du patient et 10, 12 ou 14 g/m² de surface corporelle par jour ont été administrés en perfusion intraveineuse de 2 heures aux Jours -6, -5 et -4, avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Au total, 37 patients (52,9 %) étaient âgés de moins de 12 ans.

Aucun patient n'a présenté d'échec de greffe primaire, mais un patient LLA a présenté un échec de greffe secondaire. L'incidence du chimérisme de type donneur complet était de 94,2 % (IC à 90 %, 87,2--98,0 %) à la visite du Jour +28, de 91,3 % (IC à 90 %, 83,6-96,1 %) à la visite du Jour +100 et de 91,2 % (IC à 90 %, 82,4-96,5 %) à la visite du Mois 12.

La survie globale à 24 mois était de 85,7 % (IC à 90 %, 77,1-91,2 %). Dans l'ensemble, 12 patients sur 70 (17,1 %) sont décédés, 8 en raison d'une rechute/progression et 4 pour des raisons liés à la greffe. La proportion de patients n'ayant pas expérimenté d'événement fatal lié à la greffe avant le Jour +100 suivant la greffe de CSH (critère d'évaluation principal) était de 98.6% (IC à 90% ; 93,4-99,9%). Un décès lié à la greffe/au traitement a été décrit avant le Jour +100 suivant la greffe de CSH. La mortalité liée à la greffe à 24 mois était de 4,6 % (IC à 90 %, 1,8-11,4 %). Seize patients ont subi une rechute/progression. L'incidence cumulée des rechutes/progressions était de 23,0 % (IC à 90 %, 14,7-31,3 %) au Mois +24.

L'efficacité et la sécurité du traitement de conditionnement à base de tréosulfan/fludarabine ± thiotépa ont été encore évaluées chez 51 patients atteints de pathologies non malignes (déficit immunitaire primitif, hémoglobinopathie, erreur innée du métabolisme et syndromes d'aplasie médullaire). La dose de tréosulfan a été adaptée en fonction de la surface corporelle propre du patient et 10, 12 ou 14 g/m² de surface corporelle par jour ont été administrés en perfusion intraveineuse de 2 heures aux Jours -6, -5 et -4, avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Le schéma posologique a été adapté pendant l'étude en termes de catégories de surface corporelles appliquées pour les différentes doses, en conséquence 2 patients ont reçu une dose plus élevée par rapport au schéma posologique initial. Cinquante patients évaluables traités par le traitement de conditionnement de référence à base de busulfan/fludarabine ± thiotépa ont servi de groupe de contrôle actif. La dose de busulfan a été adaptée en fonction du poids corporel du patient et 3,2 à 4,8 mg/kg/jour ont été administrés aux Jours -7, -6, -5 et -4. La plupart des sujets de l'étude (84 % dans les deux bras) ont reçu le protocole d'intensification avec du tiothépa administré en 2 doses uniques de 5 mg/kg de poids corporel au Jour -2. La plupart des patients étaient âgés de 28 jours à 11 ans (88,2 % dans le bras tréosulfan et 80 % dans le bras busulfan). L'alpha n'a pas été contrôlé pour les tests multiples dans cette étude. L'incidence de la non-survenue d'événements fatals liés à la greffe (traitement) avant le Jour +100 (critère d'évaluation principal) était de 100,0 % (IC à 90 %, 94,3 %-100,0 %) dans le bras tréosulfan et de 90,0 % (IC à 90 %, 80,1 %-96,0 %) dans le bras busulfan. La survie globale à 1 an était de 96,1 % (IC à 90 %, 88,0 %-98,8 %) avec le tréosulfan et de 88,0 % avec le busulfan (IC à 90 %, 77,9 -93,7 %). Au total, 2 patients (3,9 %) dans le bras tréosulfan et 2 patients (4,0 %) dans le bras busulfan ont présenté un échec de greffe primaire, tandis que des échecs de greffe secondaires ont été décrits chez 9 patients (18,4 %) recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. L'incidence du chimérisme de type donneur complet était comparable entre les groupes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tréosulfan est une prodrogue dont la conversion spontanée dans des conditions physiologiques (pH 7,4 ; 37 °C) entraîne la formation d'une forme mono-époxyde intermédiaire et de L-diépoxybutane dont la demi-vie est de 2,2 heures.

Absorption

Après perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dès la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques maximales (moyenne ± écart-type) chez le patient adulte après une perfusion intraveineuse de 2 heures de 10, 12 ou 14 g/m² de tréosulfan étaient de 306 ± 94 µg/mL, 461 ± 102 µg/mL, et 494 ± 126 µg/mL, respectivement.

Distribution

Le tréosulfan se distribue rapidement dans l'organisme ; toutefois la barrière hémato-encéphalique est traversée par le tréosulfan de manière très limitée (voir rubrique 5.3). Le volume de distribution chez le patient adulte est d'environ 20-30 litres. Aucune accumulation de dose avec le traitement quotidien recommandé pendant 3 jours consécutifs n'a été observée.
Le tréosulfan n'est pas lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Dans des conditions physiologiques (pH 7,4, température 37 °C), le tréosulfan pharmacologiquement inactif est converti spontanément (sans intervention enzymatique) en une forme mono-époxyde intermédiaire active (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-époxybutane-3,4-diol-4-méthanesulfonate) et finalement en L-diépoxybutane (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diépoxybutane).
Le tréosulfan n'inhibe pas les cytochromes CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4 lorsque la testostérone est utilisée comme substrat. Cependant, en utilisant le midazolam comme substrat, le tréosulfan est un inhibiteur réversible des CYP2C19 et 3A4. Le tréosulfan n'inhibe pas le transport des substrats par les diverses protéines de transport, à l'exception de la P-gp et de la protéine MATE2 à des concentrations très élevées.

Élimination

Les concentrations plasmatiques du tréosulfan déclinent de manière exponentielle et leur cinétique pourrait être décrite comme un processus d'élimination du premier ordre suivant un modèle à deux compartiments.
La demi-vie terminale ($T_{1/2ß}$) du tréosulfan administré par voie intraveineuse (jusqu'à 47 g/m²) est d'environ 2 heures. Environ 25-40 % de la dose de tréosulfan est excrétée sous forme inchangée dans les urines pendant 24 heures, dont près de 90 % dans les 6 premières heures suivant l'administration.

Linéarité/non-linéarité

Une analyse de régression de l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) en fonction de la dose de tréosulfan a indiqué une corrélation linéaire.

Insuffisance rénale et hépatique

Il n'a été mené aucune étude de pharmacocinétique avec le tréosulfan chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères, ces patients étant généralement inéligibles à une greffe allogénique de CSH. Environ 25-40 % du tréosulfan sont excrétés dans les urines ; toutefois, une influence de la fonction rénale ou de la clairance rénale du tréosulfan n'a pas été observée.

Population pédiatrique

Les calculs de dose conventionnels se fondant uniquement sur la surface corporelle des patients entraînent une exposition (ASC) significativement plus élevée chez le jeune enfant et le nourrisson, dont la surface corporelle est faible comparée à celles des adolescents ou des adultes. Par conséquent, la posologie du tréosulfan pour les patients pédiatriques doit être adaptée en fonction de leur surface corporelle propre (voir rubrique 4.2), ce qui conduit à une exposition au tréosulfan comparable chez les enfants de tous les groupes d'âge, correspondant à une exposition à une dose de 3 × 14 g/m² chez l'adulte.
La demi-vie terminale apparente moyenne du tréosulfan est comparable entre les différents groupes d'âge et est comprise entre 1,3 et 1,6 heure.
L'évaluation pharmacocinétique/pharmacodynamique n'a pas montré de changement significatif du délai avant prise de greffe en fonction de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Un traitement subchronique de 4 semaines par voie intraveineuse chez le rat a provoqué des modifications hématologiques sous forme de diminution du nombre de leucocytes et de granulocytes neutrophiles ; une réduction du poids relatif de la rate et du thymus dans un contexte d'atrophie lymphoïde et une dépression médullaire. Une infiltration lymphohistiocytaire des muscles squelettiques ainsi que des modifications histopathologiques intéressant la vessie ont été observées. Les signes d'hématurie ont été plus fréquents chez les mâles.
En raison de son mécanisme d'action alkylant, le tréosulfan appartient à la classe des composés génotoxiques ayant un potentiel carcinogène. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le

développement du tréosulfan chez l'animal n'a été menée. Néanmoins, des tests de toxicités chroniques menés chez le rat ont montré une altération significative de la spermatogenèse et de la fonction ovarienne. Les données de la littérature médicale décrivent une gonadotoxicité du tréosulfan chez les souris mâles et femelles pré-pubertaires et pubertaires.
Les données de la littérature concernant le traitement par L-diépoxybutane (produit issu de la transformation par alkylation du tréosulfan) de rats et de souris ont indiqué une diminution de la fertilité et un impact sur le développement de l'utérus, des ovaires et des spermatozoïdes.

Études sur l'animal juvénile

Les études de toxicité animale juvénile menées chez le rat ont montré que le tréosulfan induit un léger retard du développement physique, ainsi qu'un léger retard de l'ouverture vaginale chez la femelle. Un passage très faible de la barrière hémato-encéphalique par le tréosulfan a été observé chez le rat. Les concentrations du tréosulfan dans le tissu cérébral étaient de 95 % à 98 % inférieures à celles retrouvées dans le plasma. Toutefois, une exposition du tissu cérébral du rat juvénile environ 3 fois supérieure à celle du tissu cérébral des jeunes adultes a été retrouvée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
5 ans.

Solution pour perfusion après reconstitution
Après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL), la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 3 jours à 25 °C.

Du point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.
Ne pas mettre au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), en raison du risque de précipitation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trecondi 1 g, poudre pour solution pour perfusion
Flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc serti d'un opercule en aluminium contenant 1 g de tréosulfan.

Trecondi 5 g, poudre pour solution pour perfusion
Flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc serti d'un opercule en aluminium contenant 5 g de tréosulfan.

Trecondi est disponible en boîtes de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme avec toutes les substances cytotoxiques, la manipulation du tréosulfan exige des précautions particulières.

La reconstitution du médicament doit être réalisée par un personnel entraîné. Lors de la manipulation du tréosulfan, il convient d'éviter tout risque d'inhalation et de contact avec la peau ou les muqueuses (il est recommandé de porter des gants à usage unique, des lunettes de protection, des blouses et des masques de protection appropriés). En cas de contact avec la peau, laver soigneusement les zones souillées à l'eau et au savon, et en cas de contact avec les yeux, rincer à l'aide d'une solution de chlorure de sodium 0,9 % (9 mg/mL). Si possible, il est recommandé de procéder à la reconstitution sur une paillasse spécifique munie d'un dispositif de sécurité adéquat (hotte à flux laminaire) et d'un revêtement imperméable aux liquides, absorbant et jetable. Une attention particulière et les précautions d'usage s'imposent pour l'élimination du matériel (seringues, aiguilles, etc.) ayant servi à la reconstitution des médicaments cytotoxiques. Il convient d'utiliser des adaptateurs verrouillables de type « Luer-lock » sur l'ensemble des seringues et des dispositifs. Il est recommandé d'utiliser des aiguilles de gros calibre afin de minimiser la surpression et la possible formation d'aérosols. La dispersion des aérosols médicamenteux peut également être évitée par le recours à une aiguille d'aération.
Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant doivent impérativement être mises à l'écart de toute manipulation des cytotoxiques.

Instructions pour la reconstitution du tréosulfan :
1. Le tréosulfan doit être reconstitué dans son flacon en verre d'origine. Les solutions reconstituées de tréosulfan peuvent être combinées dans un flacon en verre de plus gros volume, une poche en PVC ou une poche en PE.
2. Afin d'éviter tout problème de solubilité, chauffer le solvant, une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL), par exemple au bain-marie, jusqu'à une température maximale de 25-30 °C.
3. Éliminer soigneusement la poudre de tréosulfan qui adhère à la paroi interne du flacon en agitant ce dernier. Cette étape est très importante, car l'humidification de toute poudre restée collée à la surface du flacon entraîne la formation d'agglomérats. En cas de formation d'agglomérats, agiter le flacon plus longtemps et vigoureusement jusqu'à leur dissolution.
4. Reconstituer chaque flacon de Trecondi contenant 1 g de tréosulfan dans 20 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL) préchauffée (maximum 30 °C) par agitation. Reconstituer chaque flacon de Trecondi contenant 5 g de tréosulfan dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL) préchauffée (maximum 30 °C) par agitation.

Pour la préparation d'une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL), des volumes équivalents d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) et d'eau pour préparations injectables peuvent être mélangés.

La solution reconstituée contient 50 mg de tréosulfan par mL et se présente sous la forme d'une solution limpide et incolore. Les solutions présentant un quelconque signe de précipitation ne doivent pas être utilisées.

Le tréosulfan a un potentiel mutagène et carcinogène. Les restes de ce médicament, ainsi que tout le matériel utilisé pour sa reconstitution et son administration doivent être détruits conformément aux

procédures standards applicables aux agents antinéoplasiques, et conformément à la réglementation en vigueur relative à l'élimination des déchets dangereux.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2019
Date du dernier renouvellement : 05 janvier 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.