

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trecondi® 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Trecondi® 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Trecondi 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Eine Durchstechflasche enthält 1 g Treosulfan.

Trecondi 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Eine Durchstechflasche enthält 5 g Treosulfan.

Nach der Rekonstitution gemäß Abschnitt 6.6 enthält 1 ml Infusionslösung 50 mg Treosulfan.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Weißes kristallines Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin angewendet im Rahmen einer Konditionierungstherapie vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) bei erwachsenen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen sowie bei malignen Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen älter als 1 Monat.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Anwendung von Treosulfan muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung mit Konditionierungstherapien und anschließender allo-HSCT hat.

Dosierung

**Erwachsene mit malignen Erkrankungen**  
Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin angewendet.

Empfohlene Dosierung und Behandlungsplan:

- Treosulfan 10 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag als zweistündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -4, -3, -2) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Treosulfan beträgt 30 g/m<sup>2</sup>.
- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag als halbstündige intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -6, -5, -4, -3, -2) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Fludarabin beträgt 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan muss an den Tagen -4, -3, -2 vor Fludarabin gegeben werden (FT<sub>10</sub> Schema).

**Erwachsene mit nicht-malignen Erkrankungen**

Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin mit oder ohne Thiotepa angewendet. Empfohlene Dosierung und Behandlungsplan:

- Treosulfan 14 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag als zweistündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -6, -5, -4) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Treosulfan beträgt 42 g/m<sup>2</sup>.

- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag als halbstündige intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -7, -6, -5, -4, -3) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Fludarabin beträgt 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan muss an den Tagen -6, -5, -4 vor Fludarabin gegeben werden (FT<sub>14</sub> Schema).
- Thiotepa 5 mg/kg wird zweimal täglich in Form von zwei intravenösen Infusionen über 2–4 Stunden an Tag -2 vor der Stammzelleninfusion gegeben (Tag 0).

**Ältere Patienten**

In keiner der Untergruppen der älteren Patienten ist eine Dosisanpassung notwendig.

**Nieren- und Leberfunktionsstörungen**

Bei einer leichten oder mittelschweren Beeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch ist Treosulfan bei Patienten mit einer schweren Erkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Kinder und Jugendliche**

Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin mit Thiotepa (intensiviertes Behandlungsschema; FT<sub>10-14</sub>TT Schema) oder ohne Thiotepa (FT<sub>10-14</sub> Schema) gegeben.

Empfohlene Dosierung und Behandlungsplan:

- Treosulfan 10–14 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag als zweistündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -6, -5, -4) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Treosulfan beträgt 30–42 g/m<sup>2</sup>. Die Dosis Treosulfan ist wie folgt an die KOF des Patienten anzupassen (siehe Abschnitt 5.2):

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Treosulfan-Dosis (g/m <sup>2</sup> )
≤ 0,5	10,0
> 0,5–1,0	12,0
> 1,0	14,0

- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag als halbstündige intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -7, -6, -5, -4, -3) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Fludarabin beträgt 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan muss vor Fludarabin gegeben werden.
- Thiotepa (intensiviertes Behandlungsschema mit 5 mg/kg zweimal täglich) wird in Form von zwei intravenösen Infusionen über 2–4 Stunden an Tag -2 vor der Stammzelleninfusion gegeben (Tag 0).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Treosulfan bei Kindern im Alter von unter 1 Monat ist bisher noch nicht erwiesen.

**Art der Anwendung**

Treosulfan ist zur intravenösen Anwendung als zweistündige Infusion.

**Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels**

Bei der Handhabung von Treosulfan sind Inhalation, Haut- und Schleimhautkontakt zu vermeiden. Schwangeres Personal muss vom Umgang mit zytotoxischen Substanzen ausgeschlossen werden.

Bei der intravenösen Gabe ist auf eine sichere Technik zu achten, um eine Extravasation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Aktive, nicht kontrollierte Infektionskrankheit
- Schwere begleitende Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenerkrankung
- Fanconi-Anämie und andere Erkrankungen, die auf eine Störung der DNA-Reparatur zurückgehen
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Impfung mit Lebendvakzinen

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Myelosuppression

Die erwünschte therapeutische Wirkung einer Treosulfan-basierten Konditionierungstherapie ist eine ausgeprägte Myelosuppression mit Panzytopenie bei allen behandelten Patienten. Daher werden häufige Kontrollen der Blutwerte bis zur Erholung des hämatopoetischen Systems empfohlen.

In Phasen von schwerer Neutropenie (die mediane Dauer der neutropenischen Phase beträgt 14–17,5 Tage bei Erwachsenen und 21–24 Tage bei Kindern und Jugendlichen) besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Daher ist eine prophylaktische oder empirische anti-infektiöse Behandlung (gegen Bakterien, Viren, Pilze) zu erwägen. Je nach Bedarf sind unterstützende Gaben von Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF), Thrombozyten und/oder Erythrozyten erforderlich.

Sekundäre Malignome

Sekundäre Malignome sind bekannte Komplikationen bei Langzeitüberlebenden nach einer allo-HSCT. Welche Menge Treosulfan zum Auftreten dieser Komplikationen beiträgt, ist nicht bekannt. Der Patient muss über das Risiko eines sekundären Malignoms aufgeklärt werden. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten beim Menschen wurde Treosulfan von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als karzinogen für den Menschen eingestuft.

Mukositis

Orale Mukositis (einschließlich Fälle mit hohem Schweregrad) ist eine häufige Nebenwirkung von Treosulfan-basierten Konditionierungstherapien mit anschließender allo-HSCT (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung einer Mukositis-Prophylaxe (z. B. topische Antibiotika, Präparate zum Schutz der Mundschleimhaut, Eis und eine angemessene Mundhygiene) wird empfohlen.

Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

Fertilität

Treosulfan kann die Fertilität beeinträchtigen. Männer, die mit Treosulfan behandelt werden, sind daher anzuweisen, während der gesamten Behandlungsdauer sowie für bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein

Kind zu zeugen und sich vor Behandlungsbeginn in Bezug auf eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen, da bei der Therapie mit Treosulfan die Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität besteht.

Bei prämenopausalen Patientinnen kommt es häufig zu einer ovariellen Suppression und Amenorrhoe mit menopausalen Symptomen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

#### **Krampfanfälle**

Es liegen vereinzelte Berichte über Krampfanfälle bei Säuglingen (im Alter von  $\leq 4$  Monaten) mit primären Immunschwächezuständen nach einer Konditionierungstherapie mit Treosulfan in einer Kombination mit Fludarabin oder Cyclophosphamid vor. Säuglinge  $\leq 4$  Monaten sind daher auf Anzeichen für unerwünschte neurologische Reaktionen zu überwachen. Obwohl nicht erwiesen ist, dass Treosulfan die Ursache dafür war, kann bei Kindern unter 1 Jahr eventuell die Anwendung einer Clonazepam-Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und einer Atemwegstoxizität bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Treosulfan-basierten Konditionierungstherapie behandelt wurden.

Kinder unter 1 Jahr (mit überwiegend nicht-malignen Erkrankungen, insbesondere Immunschwächezuständen) zeigten häufiger eine Atemwegstoxizität von Grad III/IV, die möglicherweise auf bereits vor der Konditionierungstherapie bestehende Lungeninfektionen zurückzuführen war.

#### **Windeldermatitis**

Bei kleinen Kindern kann es aufgrund der Ausscheidung von Treosulfan im Urin zu Windeldermatitis kommen. Daher sind die Windeln in den 6–8 Stunden nach jeder Treosulfan-Infusion häufig zu wechseln.

#### **Extravasation**

Treosulfan gilt als reizend. Bei der intravenösen Anwendung ist auf eine sichere Technik zu achten. Bei Verdacht auf eine Extravasation sind allgemeine Sicherheitsmaßnahmen zu ergreifen. Es gibt keine spezielle Maßnahme, die sich als empfehlenswert erwiesen hat.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei hochdosierter Chemotherapie wurden keine Wechselwirkungen mit Treosulfan beobachtet.

Detaillierte *In-vitro*-Studien schlossen mögliche Wechselwirkungen zwischen hohen Plasmakonzentrationen von Treosulfan und CYP3A4-, CYP2C19- oder P-gp-Substraten nicht vollständig aus. Deshalb sollten Arzneimittel mit einem niedrigen therapeutischen Index (z. B. Digoxin), die CYP3A4-, CYP2C19- oder P-gp-Substrate sind, während der Therapie mit Treosulfan nicht gegeben werden.

Die Wirkung von Treosulfan auf die Pharmakokinetik von Fludarabin ist nicht bekannt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfänger- verhütung bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der gesamten Behandlungsdauer und für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Treosulfan bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Treosulfan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Treosulfan in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Treosulfan unterbrochen werden.

##### Fertilität

Treosulfan kann die Fertilität von Männern und Frauen beeinträchtigen. Männer sollten sich vor der Behandlung wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Bezug auf eine Kryokonservierung von Sperma beraten lassen.

Wie von anderen alkylierenden Arzneimitteln für die Konditionierungsbehandlung bekannt, kann auch Treosulfan bei prämenopausalen Frauen zu einer ovariellen Suppression und Amenorrhoe mit Menopausensymptomen führen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Treosulfan hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist wahrscheinlich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Treosulfan wie Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel diese Funktionen beeinträchtigen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die erwünschte therapeutische Wirkung einer Konditionierungsbehandlung ist eine ausgeprägte Myelosuppression/Panzytopenie, die bei allen behandelten Patienten auftritt. Die Blutwerte erholen sich normalerweise nach der HSCT.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei Erwachsenen/Kindern und Jugendlichen) nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungstherapie und anschließender allo-HSCT waren Infektionen (13,1%/11,4%), gastrointestinale Erkrankungen (Übelkeit [39,5%/30,7%], Stomatitis [36,0%/69,3%], Erbrechen [22,5%/43,2%], Diarrhoe [15,6%/33,0%], Abdominalschmerz [10,4%/17%]), Ermüdung (15,1%/2,3%), febrile Neutropenie (11,3%/1,1%), Ödeme

(7,8%/0%), Ausschlag (7,2%/12,5%) sowie Anstiege der Alanin-Transaminase (ALT [5,1%/9,1%]), Aspartat-Transaminase (AST [4,4%/8,0%]), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT [3,7%/2,3%]) und des Bilirubins (18,8%/5,7%).

##### Erwachsene

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben für die in der nachstehenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus 5 klinischen Prüfungen (bei insgesamt 564 Patienten), in denen Treosulfan in Kombination mit Fludarabin als Konditionierungsbehandlung vor einer allo-HSCT bei erwachsenen Patienten untersucht wurde. Treosulfan wurde in einer Dosis von 10–14 g/m<sup>2</sup> KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben.

Die unten genannten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen mit den folgenden Häufigkeitsangaben aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Infektionen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen lag bei 13,1% (74/564). Die häufigste Art war eine Lungeninfektion (12/74 [16,2%]). Die Erreger waren Bakterien (e.g. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), Viren (z. B. das Cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Herpes) und Pilze (z. B. Candida). Die Infektionsrate war bei denjenigen Patienten am niedrigsten, die mit einer Dosis von 10 g/m<sup>2</sup> Treosulfan täglich von Tag –4 bis –2 (7,7%) behandelt wurden.

##### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Von den 564 erwachsenen Patienten entwickelte eine Patientin (0,2%) ein sekundäres Malignom (Brustkrebs). Von anderen Prüfarzten wurden einige weitere Fälle von sekundären Malignomen nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung gemeldet. Nach einer Langzeittherapie mit herkömmlichen Dosen von oralem Treosulfan bei Patienten mit soliden Tumoren wurde bei 1,4% der 553 Patienten eine akute myeloische Leukämie beobachtet.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei 67 der 564 erwachsenen Patienten (11,9%) wurden Bluterkrankungen festgestellt. Die häufigste Nebenwirkung war eine febrile Neutropenie (11,3%). Die niedrigste Inzidenz wurde bei einem Dosierungsschema von 10 g/m<sup>2</sup>/Tag an Tag –4 bis –2 festgestellt (4,1%).

Die mediane Dauer (25%/75% Perzentile) der Neutropenie betrug 14 (12, 20) Tage bei einer Treosulfan-Dosis von 10 g/m<sup>2</sup> und 17,5 (14, 21) Tage bei einer Treosulfan-Dosis von 14 g/m<sup>2</sup>.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3. – 4. Grades/Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	<b>Sehr häufig</b> Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen) <b>Häufig</b> Sepsis <sup>a</sup> <b>Nicht bekannt</b> Septischer Schock <sup>c</sup>	<b>Häufig</b> Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen); Sepsis <sup>a</sup> <b>Nicht bekannt</b> Septischer Schock <sup>c</sup>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*</b>	<b>Nicht bekannt</b> Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom	<b>Nicht bekannt</b> Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</b>	<b>Sehr häufig</b> Myelosuppression, Panzytopenie, febrile Neutropenie	<b>Sehr häufig</b> Myelosuppression, Panzytopenie, febrile Neutropenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	<b>Häufig</b> Überempfindlichkeit	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>Häufig</b> Verminderter Appetit <b>Gelegentlich</b> Hyperglykämie <b>Nicht bekannt</b> Azidose <sup>b</sup> , eingeschränkte Glukosetoleranz, Elektrolytungleichgewicht	<b>Häufig</b> Verminderter Appetit <b>Gelegentlich</b> Hyperglykämie <b>Nicht bekannt</b> Azidose <sup>b</sup> , eingeschränkte Glukosetoleranz, Elektrolytungleichgewicht
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>Häufig</b> Schlaflosigkeit <b>Gelegentlich</b> Verwirrheitszustand <b>Nicht bekannt</b> Agitiertheit	<b>Selten</b> Verwirrheitszustand
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>Häufig</b> Kopfschmerz, Schwindel <b>Gelegentlich</b> Periphere sensorische Neuropathie <b>Nicht bekannt</b> Enzephalopathie, intrakranielle Blutung, extrapyramidale Erkrankung, Synkope, Parästhesie	<b>Selten</b> Kopfschmerz, periphere sensorische Neuropathie <b>Nicht bekannt</b> Enzephalopathie, intrakranielle Blutung, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Trockenes Auge	
<b>Herzerkrankungen*</b>	<b>Häufig</b> Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie) <b>Nicht bekannt</b> Herzstillstand, Herzinsuffizienz; Myokardinfarkt, Perikarderguss	<b>Gelegentlich</b> Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie) <b>Nicht bekannt</b> Herzstillstand, Myokardinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>Häufig</b> Hypertonie, Flush <b>Gelegentlich</b> Hämatom, Hypotonie <b>Nicht bekannt</b> Embolie, Blutung	<b>Gelegentlich</b> Hypertonie <b>Nicht bekannt</b> Embolie, Blutung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>Häufig</b> Dyspnoe, Epistaxis <b>Gelegentlich</b> Pneumonitis, Pleuraerguss, Rachenentzündung oder Kehlkopfentzündung, Husten, Kehlkopfschmerz, Schluckauf <b>Nicht bekannt</b> Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie, Dysphonie	<b>Gelegentlich</b> Dyspnoe, Pleuraerguss, Rachenentzündung oder Kehlkopfentzündung <b>Selten</b> Epistaxis, Pneumonitis <b>Nicht bekannt</b> Hypoxie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3.–4. Grades/Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	<b>Sehr häufig</b> Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz <b>Häufig</b> Mundschmerzen, Gastritis, Dyspepsie, Obstipation, Dysphagie <b>Gelegentlich</b> Mundblutung, aufgetriebener Bauch, ösophageale oder gastrointestinale Schmerzen, Mundtrockenheit <b>Nicht bekannt</b> Gastrointestinale Blutung, neutropene Kolitis, Ösophagitis, Analtzündung, Mundulzeration	<b>Häufig</b> Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz <b>Gelegentlich</b> Erbrechen, Mundschmerzen, Dysphagie, Mundblutung, ösophageale oder gastrointestinale Schmerzen <b>Nicht bekannt</b> Gastrointestinale Blutung, neutropene Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen*</b>	<b>Gelegentlich</b> Lebervenenverschlusskrankheit, Lebertoxizität <b>Nicht bekannt</b> Leberversagen, Hepatomegalie, Leberschmerzen	<b>Selten</b> Lebervenenverschlusskrankheit, Lebertoxizität <b>Nicht bekannt</b> Leberversagen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>Häufig</b> Makulopapulöser Ausschlag, Purpura, Erythem, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Pruritus, Alopezie <b>Gelegentlich</b> Erythema multiforme, Dermatitis acneiform, Ausschlag, Hyperhidrose <b>Nicht bekannt</b> Generalisiertes Erythem, Dermatitis, Hautnekrose oder Hautulkus, Hauthyperpigmentierung <sup>d</sup> , trockene Haut	<b>Gelegentlich</b> Makulopapulöser Ausschlag, Purpura, Erythem <b>Nicht bekannt</b> Hautnekrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>Häufig</b> Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie <b>Nicht bekannt</b> Muskelschwäche	<b>Selten</b> Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>Häufig</b> Akute Nierenschädigung, Hämaturie <b>Nicht bekannt</b> Nierenversagen, Zystitis <sup>c</sup> , Dysurie	<b>Gelegentlich</b> Akute Nierenschädigung, Hämaturie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>Sehr häufig</b> Schwächezustände (Ermüdung, Asthenie, Lethargie) <b>Häufig</b> Ödeme, Pyrexie <sup>e</sup> , Schüttelfrost <b>Gelegentlich</b> Nicht herzbedingte Brustkorbschmerzen, Schmerzen <b>Nicht bekannt</b> Reaktion an der Injektionsstelle, Kältegefühl	<b>Häufig</b> Ermüdung <b>Selten</b> Nicht herzbedingte Brustkorbschmerzen, Ödeme, Pyrexie <sup>e</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Bilirubin erhöht <b>Häufig</b> Transaminasen (ALT/AST) erhöht, $\gamma$ GT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme <b>Nicht bekannt</b> Kreatinin im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut erhöht	<b>Häufig</b> Bilirubin erhöht, Transaminasen (ALT/AST) erhöht, $\gamma$ GT erhöht <b>Gelegentlich</b> Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht <b>Nicht bekannt</b> LDH im Blut erhöht

\* Siehe ausführliche Abschnitte unten.

<sup>a</sup> Klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit Neutropenie 3. oder 4. Grades (absolute Neutrophilenzahl [ANC] < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l) und Sepsis<sup>b</sup> Die Azidose könnte eine Folge der Freisetzung von Methansulfonsäure durch Aktivierung/Spaltung von Treosulfan im Plasma sein.<sup>c</sup> Aus anderer Quelle bezogene Fallberichte (> 2) nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung<sup>d</sup> Bronzepigmentierung<sup>e</sup> Fieber ohne Neutropenie, wobei eine Neutropenie definiert ist als ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l.

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wurden bei 25 Patienten (4,4 %) beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Vorhofflimmern (1,2%), Sinustachykardie (0,9%), supraventrikuläre Tachykardie (0,4 %) und ventrikuläre Extrasystole (0,4 %). In Einzelfällen kam es zu Herzstillstand, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Die niedrigste Häufigkeit von Herzerkrankungen wurde bei dem Dosierungsschema mit 10 g/m<sup>2</sup>/Tag an Tag -4 bis -2 (2,7 %) beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 357 Patienten (63,3 %) beobachtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (39,5%), Stomatitis (36%), Erbrechen (22,5%), Durchfall (15,6 %) und Bauchschmerzen (10,4 %). Die niedrigsten Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen wurden unter dem Dosisschema mit 10 g/m<sup>2</sup> täglich an Tag -4 bis -2 (20,4 %, 30,3 %, 13,1 %, 5,0 % bzw. 5,5 % jeweils) beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Gesamtinzidenz einer Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) betrug 0,9 % (5/564). Eine VOD trat nur unter dem Dosisschema mit 14 g/m<sup>2</sup> Treosulfan täglich auf. Keiner dieser Fälle verlief tödlich oder war lebensbedrohlich.

Kinder und JugendlicheTabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus zwei klinischen Studien (bei insgesamt 88 Patienten, medianes Alter 8 Jahre [Bereich 0–17 Jahre]), in denen Treosulfan in Kombination mit Fludarabin (und meistens noch mit zusätzlich Thiotepa) als Konditionierungsbehandlung vor einer allo-HSCT bei pädiatrischen Patienten mit malignen oder nicht-malignen Erkrankungen angewendet wurde. Treosulfan wurde in einer Dosis von 10–14 g/m<sup>2</sup> KOF an drei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben.

Die unten genannten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen mit den folgenden Häufigkeitsangaben aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100; < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100), selten (≥ 1/10.000; < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenInfektionen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen bei den 88 pädiatrischen Patienten betrug 11,4 % (10/88) und war somit der von Erwachsenen vergleichbar. Die Häufigkeit war in der pädiatrischen Altersgruppe 12–17 Jahre höher (6/35 [17,1 %]) als bei jüngeren Kindern (4/53 [7,5 %]).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Von anderen Prüfarzten wurden fünf Fälle eines sekundären Malignoms (myelodysplastisches Syndrom, akute lymphoblastische Leukämie, Ewing-Sarkom) nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung gemeldet. Alle fünf pädiatrischen Patienten erhielten ein allo-HSCT wegen primärer Immunschwächezustände, d. h. Erkrankungen, die per se mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien einhergehen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die mediane Dauer (25%/75 % Perzentile) der Neutropenie betrug 21 (16, 26) Tage bei pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen und 24 (17, 26) Tage bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Bei einem der 88 pädiatrischen Patienten wurde über einen Krampfanfall im Zusammenhang mit einer infektiösen Enzephalitis berichtet. Ein Bericht von einer nicht kommerziellen klinischen Studie bei Kindern mit primären Immunschwächezuständen nennt vier Fälle mit Krampfanfällen, die nach anderen Treosulfan-basierten Konditionierungsschemata auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung (wie im Folgenden beschrieben) anzuzeigen.

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit  
im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**Belgien**

Föderalagentur für Arzneimittel und  
Gesundheitsprodukte  
Abteilung Vigilanz  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/40  
B-1060 BRÜSSEL  
Postfach 97  
B-1000 BRÜSSEL Madou

**Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance  
de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et  
de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

oder

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des  
Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

**4.9 Überdosierung**

Die hauptsächlichliche toxische Wirkung von Treosulfan ist eine starke Myeloablation und Panzytopenie. Darüber können Azidose, Hauttoxizität, Übelkeit, Erbrechen und Gastritis auftreten. Ohne eine hämatopoetische Stammzellentransplantation würde die empfohlene Dosis Treosulfan eine Überdosis darstellen. Es ist kein spezifisches Antidot gegen eine Treosulfan-Überdosierung bekannt. Der Blutstatus muss genau überwacht werden und bei Bedarf sind medizinische Unterstützungsmaßnahmen zu ergreifen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel, ATC Code: L01AB02

Wirkmechanismus

Treosulfan ist ein Prodrug eines bifunktionellen Alkylierungsmittels mit zytotoxischer Wirkung gegen hämatopoetische Vorläuferzellen. Die Wirkung von Treosulfan beruht auf der spontanen Umwandlung in ein Monoepoxid-Zwischenprodukt und L-Diepoxybutan (siehe Abschnitt 5.2). Die gebildeten Epoxide alkylieren nukleophile Zentren der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und sind in der Lage, DNA-Querverbindungen zu induzieren, die für die Stammzellen abbauenden und antineoplastischen Wirkungen verantwortlich gemacht werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Treosulfan besitzt eine breite antineoplastische und antileukämische Wirkung. Diese wurde gegen transplantierte Lymphome/Leukämien, Sarkome und Hepatome von Maus und Ratte, humane Tumoxenotransplantate, humane Tumorbiopsien und Zelllinien nachgewiesen.

Die immunsupprimierenden Wirkungen von Treosulfan werden zurückgeführt auf seine Toxizität gegenüber primitiven und festgelegten Vorläuferzellen, T- und NK-Zellen, die Verringerung der Zellularität von primären und sekundären lymphatischen Organen und eine abschließliche Wirkung auf den „Zytokinsturm“, welcher der Entwicklung einer Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) vorausgeht und an der Pathogenese einer Venenverschlusskrankheit beteiligt ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) und

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3.–4. Grades/Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	<b>Sehr häufig</b> Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen)	<b>Häufig</b> Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*</b>	<b>Nicht bekannt</b> Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom <sup>a</sup>	<b>Nicht bekannt</b> Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</b>	<b>Sehr häufig</b> Myelosuppression, Panzytopenie  <b>Nicht bekannt</b> Febrile Neutropenie	<b>Sehr häufig</b> Myelosuppression, Panzytopenie  <b>Nicht bekannt</b> Febrile Neutropenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Alkalose, Elektrolytungleichgewicht, Hypomagnesiämie	<b>Nicht bekannt</b> Alkalose
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	<b>Nicht bekannt</b> Kopfschmerz, Parästhesie, Krampfanfall	<b>Nicht bekannt</b> Parästhesie
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Bindehautblutung, trockenes Auge	
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Kapillarlecksyndrom, Hypertonie, Hypotonie	<b>Nicht bekannt</b> Kapillarlecksyndrom, Hypertonie, Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>Häufig</b> Oropharyngeale Schmerzen, Epistaxis  <b>Nicht bekannt</b> Hypoxie	<b>Nicht bekannt</b> Hypoxie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	<b>Sehr häufig</b> Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz  <b>Häufig</b> Dysphagie, Mundschmerzen  <b>Nicht bekannt</b> Neutropene Kolitis, Analentzündung, Dyspepsie, Proktitis, gastrointestinale Schmerzen, Obstipation	<b>Sehr häufig</b> Stomatitis/Mukositis, Übelkeit  <b>Häufig</b> Dysphagie, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz  <b>Nicht bekannt</b> Neutropene Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Lebervenenverschlusskrankheit, Hepatomegalie, Hepatotoxizität	<b>Nicht bekannt</b> Lebervenenverschlusskrankheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>Sehr häufig</b> Pruritus  <b>Häufig</b> Dermatitis exfoliativa, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag, Erythem, Hautschmerzen, Hauthyperpigmentierung <sup>b</sup> , Alopezie  <b>Nicht bekannt</b> Hautulkus, Erythema multiforme, Urtikaria, Dermatitis bullosa, Dermatitis acneiform, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Windeldermatitis <sup>a</sup>	<b>Häufig</b> Dermatitis exfoliativa, makulopapulöser Ausschlag, Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>Nicht bekannt</b> Schmerzen in den Extremitäten	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>Nicht bekannt</b> Akute Nierenschädigung, Niereninsuffizienz, nicht-infektiöse Zystitis	<b>Nicht bekannt</b> Akute Nierenschädigung, Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>Nicht bekannt</b> Skrotalerythem	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>Sehr häufig</b> Pyrexie <sup>c</sup>  <b>Nicht bekannt</b> Schüttelfrost, Ermüdung, Schmerzen	
<b>Untersuchungen</b>	<b>Häufig</b> Transaminasen (ALT/AST) erhöht, Bilirubin erhöht  <b>Nicht bekannt</b> γGT erhöht	<b>Häufig</b> Bilirubin erhöht  <b>Gelegentlich</b> Transaminasen (ALT/AST) erhöht  <b>Nicht bekannt</b> γGT erhöht

\* Siehe ausführliche Abschnitte unten.

<sup>a</sup> Aus anderen Quellen bezogene Fallberichte (> 1) nach einer Treosulfan-basierter Konditionierungsbehandlung<sup>b</sup> Bronzepigmentierung<sup>c</sup> Fieber ohne Neutropenia, wobei eine Neutropenie definiert ist als ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l.

einem erhöhten Risiko für Standardkonditionierungstherapien aufgrund eines höheren Lebensalters ( $\geq 50$  Jahre) oder Begleiterkrankungen (hämatopoetischer Zelltransplantations-Komorbiditätsindex [HCT-CI] Score  $> 2$ ) randomisiert einem Konditionierungsschema mit  $3 \times 10$  g/m<sup>2</sup> Treosulfan in Kombination mit Fludarabin (FT<sub>10</sub>; n = 220) oder einem Schema mit intravenösem Busulfan (Gesamtdosis 6,4 mg/kg) in Kombination mit Fludarabin (FB2; n = 240), gefolgt von einer allo-HSCT, zugewiesen. 64 % der Patienten hatten eine AML und 36 % eine MDS. Das mediane Alter der Patienten betrug 60 Jahre (Bereich 31–70 Jahre); 25 % der Patienten waren älter als 65 Jahre. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das ereignisfreie Überleben (EFS) nach 2 Jahren. Ein Krankheitsrezidiv, Transplantatversagen oder Tod waren als Ereignisse definiert (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Non-Inferiorität von FT<sub>10</sub> gegenüber der Referenzbehandlung FB2 war statistisch belegt (Abbildung 1).

Die Analysen des EFS nach 2 Jahren für verschiedene vordefinierte Untergruppen (Spendertyp, Risikogruppe, Erkrankung, Altersgruppe, HCT-CI-Score, Remissionsstatus bei Studieneintritt und verschiedene Kombinationen dieser Parameter) fielen stets zugunsten der Treosulfan-Therapie aus (Hazard Ratio [HR] von FT<sub>10</sub> vs. FB2  $< 1$ ), mit nur einer Ausnahme (Risikogruppe I von MDS-Patienten; HR 1,14 [95 % KI 0,48; 2,63]). Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

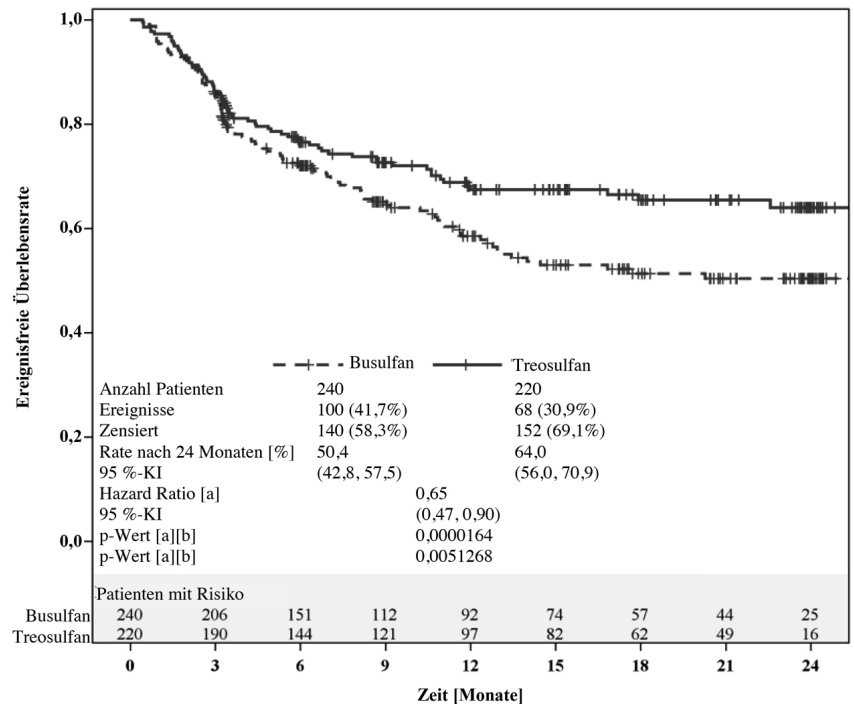
Die Ergebnisse für die GvHD sind in Tabelle 4 gezeigt.

Es liegen nur begrenzte Informationen über eine Treosulfan-basierte Konditionierungsbehandlung (FT<sub>14</sub>-Schema  $\pm$  Thiotepa; siehe Abschnitt 4.2) bei erwachsenen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen vor. Die Hauptanwendungsgebiete für eine allo-HSCT mit Treosulfan-Konditionierung bei erwachsenen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen sind Bluterkrankungen (wie z. B. Sichelzellanämie, Thalassämie major [TM]), primäre Immunschwäche, Hämophagozytose, Immundysregulation und Knochenmarkinsuffizienz.

In einer Studie wurden 31 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen mit dem FT<sub>14</sub>-Schema plus Anti-Thymozyten-Globulin behandelt. Das Alter der Patienten reichte von 0,4 bis 30,5 Jahre und 29 % hatten HCT-CI-Scores  $> 2$ . Alle Patienten erhielten eine Transplantation; die mediane Dauer bis zur Neutrophilen-Transplantation betrug 21 (Bereich, 12–46) Tage. Das prognostizierte 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 90 %. Ein vollständiges Ansprechen der Krankheit, beurteilt anhand der klinischen Symptome und der Laboruntersuchungen, wurde bei 28 Patienten (90 %) festgestellt (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996–2003).

Eine italienische Gruppe behandelte 60 Patienten mit TM (Altersbereich 1–37 Jahre, darunter 12 Erwachsene) nach dem FT<sub>14</sub>-plus-Thiotepa-Schema. Alle Patienten erhielten eine Transplantation, mit Ausnahme

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des ereignisfreien Überlebens (vollständiges Analyse-Set)



- a Angepasst um den Spendertyp als Faktor sowie Risikogruppe und Prüfzentrum als Strata; verwendet wurde ein Regressionsmodell nach Cox.
- b Zur Untersuchung der Non-Inferiorität von Treosulfan im Vergleich zu Busulfan.
- c Zur Untersuchung der Superiorität von Treosulfan im Vergleich zu Busulfan.

Tabelle 3: Behandlungsergebnisse nach 24 Monaten (volles Analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Hazard Ratio <sup>b</sup> 95%-KI	P-Wert <sup>b</sup>
Anzahl Patienten	220	240		
Gesamtüberleben <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	71,3 (63,6; 77,6)	56,4 (48,4; 63,6)	0,61 (0,42; 0,88)	0,0082
Kumulative Inzidenz von Rezidiv/Progression; % (95 % KI)	24,6 (17,8; 31,3)	23,3 (17,6; 29,0)	0,87 (0,59; 1,30)	0,5017
Kumulative Inzidenz von transplantatbedingter Mortalität; % (95 %-KI)	12,1 (8,1; 17,7)	28,2 (21,4; 36,5)	0,54 (0,32; 0,91)	0,0201

<sup>a</sup> Basierend auf den Kaplan-Meier-Schätzungen; <sup>b</sup> angepasst um Spendertyp, Risikogruppe und Prüfzentrum; verwendet wurde ein Regressionsmodell nach Cox

Tabelle 4: Kumulative Inzidenz von GvHD (volles Analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-Wert
Anzahl Patienten	220	240	
Akute GvHD, alle Grade; % (95 %-KI)	52,1 (45,5; 58,7)	58,8 (52,5; 65,0)	0,1276
Akute GvHD, Grad III/IV; % (95 %-KI)	6,4 (3,2; 9,6)	9,6 (5,9; 13,3)	0,2099
Chronische GvHD <sup>a</sup> ; % (95 %-KI)	60,1 (49,8; 70,3)	60,7 (53,1; 68,4)	0,5236
Extensive chronische GvHD <sup>a</sup> ; % (95 %-KI)	18,4 (12,0; 24,8)	26,1 (19,2; 33,1)	0,1099

<sup>a</sup> Bis zu 2 Jahre nach der allo-HSCT

eines Patienten, der an Tag +11 verstarb. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Neutrophilen und Thrombozyten betrug 20 Tage. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 36 Monate (Bereich, 4–73) und die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 93 % (95 %-KI 83–97 %). Es wurde kein Unterschied in Bezug auf das Behandlungsergebnis zwischen Kindern und Erwachsenen festge-

stellt (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473–6).

Ein retrospektiver Vergleich der Treosulfan-basierten (n = 16) versus Busulfan-basierten Konditionierung (n = 81) bei erwachsenen Patienten zeigte vergleichbare Überlebensraten (70,3  $\pm$  15,1 % vs. 69,3  $\pm$  5,5 %), während das Risiko für eine akute GvHD in der Treosulfan-Gruppe niedriger war (Odds

Ratio 0,28; 95 % KI 0,12–0,67; P = 0,004 (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303–1310).

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlungen wurde bei 70 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), AML, MDS oder juveniler myelomonozytärer Leukämie (JMML) untersucht, die ein Konditionierungsschema mit Treosulfan und Fludarabin mit (n = 65) oder ohne (n = 5) Thiotepa erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2). Insgesamt waren 37 Patienten (52,9 %) jünger als 12 Jahre.

Ein primäres Transplantatversagen trat bei keinem Patienten auf, aber ein Patient mit ALL zeigte ein sekundäres Transplantatversagen. Die Inzidenz eines vollständigen Spender-Chimärismus betrug 94,2 % (90 %-KI 87,2–98,0 %) bei dem Besuchstermin an Tag +28, 91,3 % (90 %-KI 83,6–96,1 %) bei dem Besuchstermin an Tag +100 und 91,2 % (90 %-KI 82,4–96,5 %) bei dem Besuchstermin in Monat 12.

Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 91,4 % (90 %-KI 83,9–95,5 %). Von den 70 Patienten starben insgesamt 7 (10,0 %), zwei Patienten starben an einem Rezidiv bzw. aufgrund der Progression der Erkrankung, drei Patienten starben aufgrund des Transplantats und zwei weitere Patienten aus anderen Gründen. Die Freiheit von Transplantat-bedingter Mortalität bis Tag +100 nach der HSCT (primärer Endpunkt) beträgt 98,6 % (90 %-KI 93,4–99,7 %), da einer der 70 Patienten aufgrund des Transplantats/einer behandlungsbedingten Ursache bis Tag +100 nach der HSCT starb. Die transplantatbedingte Mortalität nach 12 Monaten beträgt 2,9 % (90 %-KI 0,9–8,9 %). Elf Patienten hatten ein Rezidiv oder zeigten eine Progression der Erkrankung. Die kumulative Inzidenz von Rezidiv/Progression beträgt 15,7 % (90 %-KI 8,6–22,9 %) in Monat +12.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Treosulfan-basierte Konditionierungsbehandlungen eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit nicht-malignen Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Treosulfan ist ein Prodrug, das unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4; 37 °C) spontan in ein Monoepoxid-Zwischenprodukt und L-Diepoxybutan mit einer Halbwertszeit von 2,2 Stunden umgewandelt wird.

#### Resorption

Nach intravenöser Gabe werden die Spitzenspiegel im Plasma am Ende der Infusionsdauer erreicht. Die maximalen Plasmaspiegel (Mittelwert ± SD) bei erwachsenen Patienten nach einer 2-stündigen intravenösen Infusion von 10, 12 oder 14 g/m<sup>2</sup> Treosulfan waren 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml bzw. 494 ± 126 µg/ml.

#### Verteilung

Treosulfan verteilt sich schnell im Körper, passiert die Blut-Hirn-Schranke jedoch nur in einem sehr begrenzten Umfang (siehe Abschnitt 5.3). Das Verteilungsvolumen bei erwachsenen Patienten beträgt ca. 20–30 Liter. Bei der empfohlenen täglichen Behandlung an drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde keine Dosisakkumulation beobachtet. Treosulfan bindet nicht an Plasmaproteine.

#### Biotransformation

Unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4, Temperatur 37 °C) wird das pharmakologisch inaktive Treosulfan spontan (nicht enzymatisch) in das aktive Monoepoxid-Zwischenprodukt (S,S-EBDM = (2S, 3S)-1,2-Epoxybutan-3,4-Diol-4-Methansulfonat) und schließlich zu L-Diepoxybutan (S,S-DEB = (2S, 3S)-1,2: 3,4-Diepoxybutan) umgewandelt.

In Konzentrationen bis zu 100 µM hat Treosulfan keine eindeutige Wirkung auf die Aktivität von CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 *in vitro*. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Treosulfan *in vivo* an potenziellen CYP450-vermittelten Wechselwirkungen beteiligt ist oder dazu beiträgt.

#### Elimination

Die Treosulfan-Plasmakonzentrationen nehmen exponentiell ab und werden am besten durch einen Eliminationsprozess erster Ordnung beschrieben, der mit einem Zwei-Kompartiment-Modell ausgestattet ist.

Die terminale Halbwertszeit (T<sub>1/2β</sub>) von intravenös verabreichtem Treosulfan (bis zu 47 g/m<sup>2</sup>) beträgt etwa 2 Stunden. Etwa 25–40 % der Treosulfan-Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, davon fast 90 % innerhalb der ersten 6 Stunden nach Gabe.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Regressionsanalyse der Fläche unter der Kurve (AUC<sub>0–∞</sub>) im Vergleich zur Treosulfan-Dosis zeigte eine lineare Korrelation.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Treosulfan durchgeführt, da solche Patienten im Allgemeinen von einer allo-HSCT ausgeschlossen sind. Treosulfan wird zu etwa 25–40 % mit dem Urin ausgeschieden. Es wurde jedoch kein Einfluss der Nierenfunktion auf die renale Clearance von Treosulfan beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Eine herkömmliche, nur auf KOF-Werten basierende Dosisberechnung führt bei kleineren Kindern und Säuglingen mit einer geringen KOF zu einer signifikant höheren Exposition (AUC) verglichen mit Jugendlichen oder Erwachsenen. Daher muss die Dosierung von Treosulfan bei pädiatrischen Patienten an die KOF angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Treosulfan war zwischen den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar und lag zwischen 1,3 und 1,6 Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund seines alkylierenden Wirkmechanismus gilt Treosulfan als genotoxische Substanz mit karzinogenem Potenzial. Es wurden keine spezifischen Studien zur Reproduktionstoxizität und zur Entwicklungstoxizität von Treosulfan bei Tieren durchgeführt. Bei chronischen Toxizitätstests an Ratten waren jedoch die Spermatogenese und die Funktion der Eierstöcke signifikant beeinträchtigt. In veröffentlichten Literaturdaten wird über die Gonadotoxizität von Treosulfan bei männlichen und weiblichen Mäusen vor und während der Pubertät berichtet.

Veröffentlichte Daten zur Behandlung von Mäusen und Ratten mit L-Diepoxybutan (dem alkylierenden Umwandlungsprodukt von Treosulfan) zeigten eine Beeinträchtigung der Fertilität sowie der Entwicklung von Uterus, Ovarien und Spermien.

#### Juvenile Tierstudien

In Studien zur Toxizität bei jungen Ratten induzierte Treosulfan eine geringfügige Verzögerung der körperlichen Entwicklung und einen geringfügig verzögerten Zeitpunkt der Vaginalöffnung bei den weiblichen Tieren. Bei Ratten passierte Treosulfan die Blut-Hirn-Schranke nur in sehr geringen Mengen. Die Treosulfan-Konzentrationen im Hirngewebe waren 95 %–98 % niedriger als im Plasma. Es wurde jedoch eine etwa 3-fach höhere Exposition im Hirngewebe von juvenilen Ratten festgestellt als bei jungen ausgewachsenen Tieren.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflasche:

5 Jahre

#### Nach Rekonstitution der Infusionslösung

Nach der Rekonstitution mit 0,45%iger Natriumchloridlösung (4,5 mg/ml) wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Benutzer für die Lagerdauer und -bedingungen während des Gebrauchs verantwortlich. Nicht im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C), da dies zur Ausfällung führen kann.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.



**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Trecondi 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus farblosem Typ I-Glas mit Gummistopfen und Aluminiumkappe, die 1 g Treosulfan enthält.

Trecondi 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus farblosem Typ I-Glas mit Gummistopfen und Aluminiumkappe, die 5 g Treosulfan enthält.

Trecondi wird in Packungen zu 1 oder 5 Durchstechflaschen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Wie bei allen zytotoxischen Substanzen sind auch beim Umgang mit Treosulfan entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Das Arzneimittel darf nur von geschultem Personal rekonstituiert werden. Bei der Handhabung von Treosulfan sind Inhalation, Haut- und Schleimhautkontakt zu vermeiden (es wird empfohlen, geeignete Einweghandschuhe, eine Schutzbrille, einen Schutzkittel und eine Maske zu tragen). Kontaminierte Körperbereiche müssen gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Die Augen müssen mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung gespült werden. Nach Möglichkeit wird empfohlen, auf einer speziellen Sicherheitswerkbank mit Laminar-Fluss-Haube und flüssigkeitsundurchlässiger, saugfähiger Einwegfolie zu arbeiten. Bei der Entsorgung von Gegenständen (Spritzen, Nadeln usw.), die zur Rekonstitution von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Für alle Spritzen und Sets sind Luer-Lock-Anschlüsse zu verwenden. Um den Druck und eine mögliche Aerosolbildung zu minimieren, werden Nadeln mit großem Durchmesser empfohlen. Letzteres kann auch durch die Verwendung einer Belüftungsnadel reduziert werden.

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit zytotoxischen Substanzen ausgeschlossen werden.

Anweisungen für die Rekonstitution von Treosulfan:

1. Treosulfan wird in seinem Original-Glasbehälter rekonstituiert. Rekonstituierte Treosulfan-Lösungen können zu größeren Durchstechflaschen, PVC-Beuteln oder PE-Beuteln kombiniert werden.
2. Zur Vermeidung von Löslichkeitsproblemen erwärmen Sie das Lösungsmittel, 4,5 mg/ml (0,45%ige) Natriumchloridlösung, auf 25 °C bis 30 °C (nicht höher), beispielsweise in einem Wasserbad.
3. Lösen Sie das Treosulfan-Pulver vorsichtig durch Schütteln von der Innenseite der Durchstechflasche. Diese Maßnahme ist sehr wichtig, da Pulver, das an der Oberfläche anhaftet, zum Verklumpen führt. Wenn dies der Fall ist, muss die Durchstechflasche gründlich geschüttelt werden, damit sich die Verklumpung wieder auflöst.

4. Der Inhalt jeder Durchstechflasche Trecondi, die 1 g Treosulfan enthält, ist in 20 ml einer vorgewärmten (maximal 30 °C) 0,45%igen Natriumchloridlösung (4,5 mg/ml) durch Schütteln zu rekonstituieren.

Der Inhalt jeder Durchstechflasche Trecondi, die 5 g Treosulfan enthält, ist in 100 ml einer vorgewärmten (maximal 30 °C) 0,45%igen Natriumchloridlösung (4,5 mg/ml) durch Schütteln zu rekonstituieren.

Zur Herstellung einer 0,45%igen Natriumchloridlösung (4,5 mg/ml) können lösungsäquivalente Volumina von 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) und Wasser für Injektionszwecke gemischt werden.

Die rekonstituierte Lösung enthält 50 mg Treosulfan pro ml und ist eine klare farblose Lösung. Lösungen, die Anzeichen von Ausfällung zeigen, dürfen nicht verwendet werden.

Treosulfan hat ein mutagenes und karzinogenes Potenzial. Arzneimittelreste sowie alle Materialien, die zur Rekonstitution und Anwendung verwendet wurden, müssen gemäß den Standardverfahren für antineoplastische Arzneimittel und unter Beachtung der geltenden Gesetze bezüglich der Beseitigung von gefährlichen Abfällen vernichtet werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juni 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

07.2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt