

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 Pulver enthält 1 g Treosulfan.

Trecondi 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche Pulver 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 im Rahmen einer Konditionierungstherapie vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) bei erwachsenen Patienten sowie Jugendlichen und Kindern älter als 1 Monat mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen angewendet.

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/m² 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/m².
- Fludarabin 30 mg/m² 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/m².
- Treosulfan muss an den Tagen -4, -3, -2 vor Fludarabin gegeben werden (FT₁₀ Schema).

Erwachsene mit nicht-malignen Erkrankungen

Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin mit oder ohne Thiotepa angewendet.

Empfohlene Dosierung und Behandlungsplan:

- Treosulfan 14 g/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag als zweistündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Ta-

gen (Tag -6, -5, -4) vor der Stammzelleninfusion (Tag 0). Die Gesamtdosis Treosulfan beträgt 42 g/m².

- Fludarabin 30 mg/m² 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/m².
- Treosulfan muss an den Tagen -6, -5, -4 vor Fludarabin gegeben werden (FT₁₄ 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).

Besondere Patientengruppen***Kinder und Jugendliche älter als 1 Monat***

Treosulfan wird in Kombination mit Fludarabin mit Thiotepa (intensiviertes Behandlungsschema; FT₁₀₋₁₄TT Schema) oder ohne Thiotepa (FT₁₀₋₁₄ Schema) gegeben.
Empfohlene Dosierung und Behandlungsplan:

- Treosulfan 10–14 g/m² 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/m². Die Dosis Treosulfan ist wie folgt an die KOF des Patienten anzupassen (siehe Abschnitt 5.2):

Körperoberfläche (m ²)	Treosulfan-Dosis (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 bis < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² 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/m².
- 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.

Ältere Patienten

In keiner Untergruppe von 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).

Art der Anwendung

Treosulfan wird als zweistündige intravenöse Infusion verabreicht.

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 AnwendungMyelosuppression

Die erwünschte therapeutische Wirkung einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung 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 20–22 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. In welchem Ausmaß 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 Konditionierungsbehandlungen 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 Spermien 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 ≤ 4 Monaten) mit primären Immunschwächezuständen nach einer Konditionierungstherapie mit Treosulfan in einer Kombination mit Fludarabin oder Cyclophosphamid vor. Säuglinge ≤ 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-Glycoprotein (P-gp)-Substraten nicht vollständig aus. Die Physiologie-basierte pharmakokinetische Modellierung sagte eine schwache (AUC-Verhältnis $\geq 1,25$ und < 2) bis moderate (AUC-Verhältnis ≥ 2 und < 5) Wechselwirkung für CYP3A4, eine schwache Wechselwirkung für CYP2C19 und eine vernachlässigbare (AUC-Verhältnis $< 1,25$) Wechselwirkung für P-gp voraus. Deshalb sollten Arzneimittel mit einem niedrigen therapeutischen Index (z. B. Digoxin), die CYP3A4- oder CYP2C19-Substrate sind, während der Therapie mit Treosulfan nicht gegeben werden.

Unter Berücksichtigung der allgemeinen zeitlichen Abfolge der Behandlungen und der jeweiligen pharmakokinetischen Eigenschaften der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel (z. B. Halbwertszeit), kann das Wechselwirkungspotential auf „keine Wechselwirkung“ (AUC-Verhältnis $< 1,25$) reduziert werden, wenn alle gleichzeitig angewendeten Arzneimittel 2 Stunden vor oder 8 Stunden nach der zweistündigen intravenösen Infusion von Treosulfan verabreicht werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung 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 (siehe Abschnitt 4.4). Männer sollten sich vor der Behandlung wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Bezug auf eine Kryokonservierung von Spermien 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 NebenwirkungenZusammenfassung 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 insgesamt (10,1%/11,6%), gastrointestinale Erkrankungen (Übelkeit [38,0%/26,4%], Stomatitis [36,4%/66,1%], Erbrechen [22,5%/42,1%], Diarrhoe [14,4%/33,1%], Abdominalschmerz [9,6%/17,4%]), Ermüdung (14,4%/1,7%), Hepatotoxizität (0,3%/26,4%), febrile Neutropenie (10,1%/1,7%), verminderter Appetit (8,0%/0,8%), makulopapulöser Ausschlag (5,2%/7,4%), Pruritus (2,8%/10,7%), Alopezie (1,5%/9,9%), Pyrexie (4,1%/13,2%), Ödeme (6,2%/0,8%), Ausschlag (0,7%/5,8%) sowie Anstiege der Alanin-Transaminase (ALT [4,9%/10,7%]), Aspartat-Transaminase (AST [4,1%/6,6%]) und des Bilirubins (17,1%/6,6%).

Erwachsene**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Die Häufigkeitsangaben für die in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus 5 klinischen Prüfungen (bei insgesamt 613 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/m² 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 NebenwirkungenInfektionen insgesamt

Die Gesamtinzidenz von Infektionen lag bei 10,1% (62/613). Dies schließt die Inzidenz von bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen (50/613; 8,1%) und für Sepsis insgesamt (12/613; 2%) ein. Die häufigste

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Erwachsenen

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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3.–4. Grades/Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Sehr häufig Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen Häufig Mundschmerzen, Gastritis, Dyspepsie, Obstipation, Dysphagie, Abdominalschmerz, ösophageale oder gastrointestinale Schmerzen Gelegentlich Mundblutung, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit Nicht bekannt Magenblutung, neutropene Kolitis, Ösophagitis, Analektzündung	Häufig Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz Gelegentlich Erbrechen, Mundschmerzen, Dysphagie, ösophageale oder gastrointestinale Schmerzen Nicht bekannt Magen- oder Mundblutung, neutropene Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen*	Gelegentlich Lebervenenverschlusskrankheit Nicht bekannt Hepatotoxizität, Hepatomegalie	Nicht bekannt Lebervenenverschlusskrankheit, Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Makulopapulöser Ausschlag, Purpura, Erythem, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Pruritus, Alopezie Gelegentlich Erythema multiforme, Dermatitis acneiform, Ausschlag, trockene Haut Nicht bekannt Hautnekrose oder Hautulkus, Dermatitis, Hauthyperpigmentierung ^d	Gelegentlich Makulopapulöser Ausschlag Nicht bekannt Hautnekrose, Purpura, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Arthralgie Gelegentlich Myalgie	Nicht bekannt Schmerz in einer Extremität, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute Nierenschädigung, Hämaturie Gelegentlich Schmerzen im Harnwegsbereich Nicht bekannt Nierenversagen, hämorrhagische Zystitis ^e , Dysurie	Gelegentlich Akute Nierenschädigung Nicht bekannt Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Schwächezustände (Ermüdung, Asthenie, Lethargie) Häufig Ödeme, Pyrexie ^e , Schüttelfrost Gelegentlich Nicht herzbedingte Brustkorbschmerzen, Schmerzen	Häufig Ermüdung Nicht bekannt Nicht herzbedingte Brustkorbschmerzen, Pyrexie ^e
Untersuchungen	Sehr häufig Bilirubin im Blut erhöht Häufig Transaminasen (ALT/AST) erhöht, γ GT erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme Gelegentlich Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Nicht bekannt Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut erhöht	Häufig Bilirubin im Blut erhöht, Transaminasen (ALT/AST) erhöht, γ GT erhöht Gelegentlich C-reaktives Protein erhöht Nicht bekannt Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

* Siehe ausführliche Abschnitte unten.

a Klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit Neutropenie 3. oder 4. Grades (absolute Neutrophilenzahl [ANC] < 1,0 × 10⁹/l) und Sepsis

b Die Azidose könnte eine Folge der Freisetzung von Methansulfonsäure durch Aktivierung/Spaltung von Treosulfan im Plasma sein.

c Aus anderer Quelle bezogene Fallberichte (> 2) nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung

d Bronzepigmentierung

e Fieber ohne Neutropenie, wobei eine Neutropenie definiert ist als ANC < 1,0 × 10⁹/l.

Infektionsart war eine Lungeninfektion (10/62 [16,1 %]). Die Erreger waren Bakterien (z. B. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), Viren (z. B. das Cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV]) und Pilze (z. B. *Candida*). Sepsis insgesamt umfasst Sepsis (9/613; 1,5 %), Staphylokokken-Sepsis (2/613; 0,3 %) und Enterokokken-Sepsis (1/613; 0,2 %). Die Infektionsrate war bei denjenigen Patienten am niedrigsten (8,1 %), die mit einer Dosis von 10 g/m² Treosulfan täglich von Tag -4 bis -2 behandelt wurden.

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

Von den 613 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 62 der 613 erwachsenen Patienten (10,1 %) wurden Bluterkrankungen festgestellt. Die häufigste Nebenwirkung war eine febrile Neutropenie (10,1 %). Die niedrigste Inzidenz wurde bei einem Dosierungsschema von 10 g/m²/Tag an Tag -4 bis -2 festgestellt (4,4 %).

Die mediane Dauer (25%/75 % Perzentile) der Neutropenie betrug 14 (12, 20) Tage bei einer Treosulfan-Dosis von 10 g/m² und

17,5 (14, 21) Tage bei einer Treosulfan-Dosis von 14 g/m².

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wurden bei 21 Patienten (3,4 %) beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Vorhofflimmern (1,0 %), Sinustachykardie (0,8 %), supraventrikuläre Tachykardie (0,3 %) und ventrikuläre Extrasystole (0,3 %). In Einzelfällen kam es zu Herzstillstand, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Die niedrigste Häufigkeit von Herzerkrankungen wurde bei dem Dosierungsschema mit 10 g/m²/Tag an Tag -4 bis -2 (2,6 %) beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 379 Patienten (61,8 %) beobachtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (38,0 %), Stomatitis (36,4 %), Erbrechen (22,5 %), Durchfall (14,4 %) und Bauchschmerzen (9,6 %). Die niedrigsten Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen wurden unter dem Dosisschema mit 10 g/m² täglich an Tag -4 bis -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % bzw. 6,7 % jeweils) beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Gesamtinzidenz einer Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) betrug 0,8 % (5/613). Eine VOD trat nur unter dem Dosisschema mit 14 g/m² Treosulfan täglich auf. Keiner dieser Fälle verlief tödlich oder war lebensbedrohlich.

Kinder und Jugendliche

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus zwei klinischen Studien (bei insgesamt 121 Patienten, medianes Al-

ter 7 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/m² 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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen bei den 121 pädiatrischen Patienten betrug 11,6 % (14/121) und war somit der von Erwachsenen vergleichbar. Die Häufigkeit war in der pädiatrischen Altersgruppe 12–17 Jahre höher (6/39 [15,4 %]) als bei jüngeren Kindern (7/59 [11,9 %]).

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

Es wurde ein Fall eines sekundären Malignoms (myelodysplastisches Syndrom) bei einem Kind gemeldet, das etwa 12 Monate zuvor eine Treosulfan-basierte Konditionierungsbehandlung gegen Sichelzellerkrankheit erhalten hatte.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3.-4. Grades/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen)	Häufig Infektionen (mit Bakterien, Viren, Pilzen)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*	Nicht bekannt Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom ^a	Nicht bekannt Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig Myelosuppression, Panzytopenie Nicht bekannt Febrile Neutropenie	Sehr häufig Myelosuppression, Panzytopenie Nicht bekannt Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt Alkalose, Elektrolytungleichgewicht, Hypomagnesiämie, verminderter Appetit	Nicht bekannt Alkalose
Erkrankungen des Nervensystems*	Häufig Kopfschmerz Nicht bekannt Krampfanfall, Parästhesie	Nicht bekannt Parästhesie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt Bindehautblutung, trockenes Auge	
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt Kapillarlecksyndrom, Hypertonie, Hypotonie	Nicht bekannt Kapillarlecksyndrom, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Oropharyngeale Schmerzen, Epistaxis Nicht bekannt Hypoxie, Husten	Nicht bekannt Hypoxie

Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse (SOC)	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Nebenwirkungen 3.–4. Grades/Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz Häufig Dysphagie, Analentzündung, Mundschmerzen Nicht bekannt Neutropene Kolitis, Dyspepsie, Proktitis, Zahnfleischschmerz, ösophageale Schmerzen, Obstipation	Sehr häufig Stomatitis/Mukositis Häufig Dysphagie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen Nicht bekannt Neutropene Kolitis, Abdominalschmerz, ösophageale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Hepatotoxizität Nicht bekannt Lebervenenverschlusskrankheit, Hepatomegalie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Pruritus, Alopezie Häufig Dermatitis exfoliativa, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag, Erythem, Urtikaria, Hautschmerzen, Hauthyperpigmentierung ^b Nicht bekannt Hautulkus, Erythema multiforme, Dermatitis bullosa, Dermatitis acneiform, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Windeldermatitis ^a	Häufig Dermatitis exfoliativa, makulopapulöser Ausschlag Nicht bekannt Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt Schmerz in einer Extremität	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt Akute Nierenschädigung, Niereninsuffizienz, nicht-infektiöse Zystitis, Hämaturie	Nicht bekannt Akute Nierenschädigung, Niereninsuffizienz, nicht-infektiöse Zystitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt Skrotalerythem, Penisschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Pyrexie ^c Häufig Schüttelfrost Nicht bekannt Gesichtsödem, Ermüdung, Schmerzen	
Untersuchungen	Sehr häufig ALT erhöht Häufig AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht Nicht bekannt γGT erhöht	Häufig ALT erhöht, Bilirubin im Blut erhöht Nicht bekannt AST erhöht, γGT erhöht, C-reaktives Protein erhöht

* Siehe ausführliche Abschnitte unten.

^a Aus anderen Quellen bezogene Fallberichte (> 1) nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung

^b Bronzepigmentierung

^c Fieber ohne Neutropenia, wobei eine Neutropenie definiert ist als ANC < 1,0 × 10⁹/l.

Von anderen Prüfärzten wurden sechs Fälle eines sekundären Malignoms nach einer Treosulfan-basierten Konditionierungsbehandlung gemeldet. Fünf pädiatrische Patienten erhielten ein allo-HSCT wegen primärer Immunschwächezustände, d. h. Erkrankungen, die per se mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien einhergehen. Sie entwickelten ein myelodysplastisches Syndrom, akute lymphoblastische Leukämie und Ewing-Sarkom. Ein Patient mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose entwickelte eine sekundäre juvenile chronische myeloische Leukämie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die mediane Dauer (25%/75% Perzentile) der Neutropenie betrug 22 (17, 26) Tage bei pädiatrischen Patienten mit malignen Er-

krankungen und 20 (15, 25) Tage bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Bei einem der 121 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 fünf 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 über (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

Avenue Galilée – Galilleelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou
---	--------------------------------------

Website: www.notifierunefettindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Überdosierung

Die hauptsächliche toxische Wirkung von Treosulfan ist eine starke Myeloablation und Panzytopenie. Darüber hinaus 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 bifunktionalen 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 Tumorentransplantate, 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 einem erhöhten Risiko bei Standardkonditionierungstherapien aufgrund eines höheren Lebensalters (≥ 50 Jahre) oder Begleiterkrankungen (hämatopoetischer Zelltransplantations-Komorbiditätsindex [HCT-CI] Score > 2) randomisiert einem Konditionierungsschema mit 3 × 10 g/m² Treosulfan in Kombination mit Fludarabin (FT₁₀; n = 268) oder einem Schema mit intravenösem Busulfan (Gesamtdosis 6,4 mg/kg) in Kombination mit Fludarabin (FB2; n = 283), gefolgt von einer allo-HSCT, zugewiesen. Vierundsechzig Prozent 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 Nichtunterlegenheit von FT₁₀ gegenüber der Referenzbehandlung FB2 wurde statistisch belegt. Der p-Wert von 0,0005787 deutet auf eine Überlegenheit von Treosulfan im Vergleich zu Busulfan hin (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 FT₁₀ vs. FB2 < 1), mit nur einer Ausnahme (Risikogruppe II von Patienten mit passendem Spender in der Familie [matched related donor, MRD]; HR 1,18 [95 % KI 0,61; 2,26]).

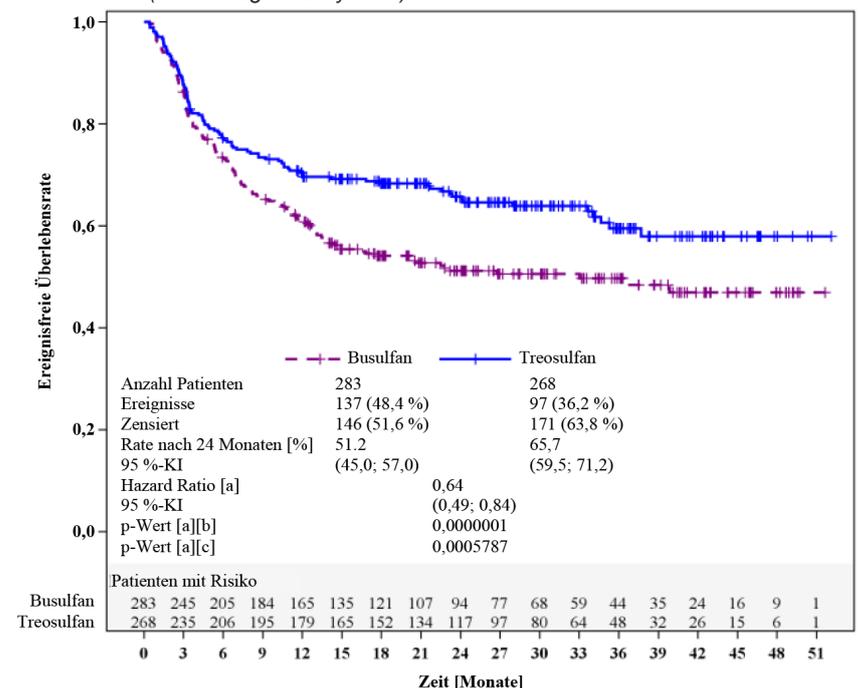
Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 3 auf Seite 8 gezeigt.

Die Ergebnisse für die GvHD sind in Tabelle 4 auf Seite 8 gezeigt.

Es liegen nur begrenzte Informationen über eine Treosulfan-basierte Konditionierungsbehandlung (FT₁₄ Schema ± 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. Sichelzellerkrankheit, Thalassämie major [TM]), primäre Immunschwäche, Hämophagozytose, Immundysregulation und Knochenmarkinsuffizienz.

In einer Studie wurden 31 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen mit dem FT₁₄-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).

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



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

Tabelle 3: Behandlungsergebnisse nach 24 Monaten (vollständiges Analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Hazard Ratio ^b 95 % KI	P-Wert ^b
Anzahl Patienten	268	283		
Gesamtüberleben ^a ; % (95 % KI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulative Inzidenz von Rezidiv/Progression; % (95 % KI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulative Inzidenz von transplantatbedingter Mortalität; % (95 % KI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Basierend auf den Kaplan-Meier-Schätzungen; ^b angepasst um Spendertyp, Risikogruppe und Prüzentrum; verwendet wurde ein Regressionsmodell nach Cox

Tabelle 4: Kumulative Inzidenz von GvHD (vollständiges Analyseset)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-Wert
Anzahl Patienten	268	283	
Akute GvHD, alle Grade; % (95 % KI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akute GvHD, Grad III/IV; % (95 % KI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Chronische GvHD ^a ; % (95 % KI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Extensive chronische GvHD ^a ; % (95 % KI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

^a Bis zu 2 Jahre nach der allo-HSCT

Eine italienische Gruppe behandelte 60 Patienten mit TM (Altersbereich 1–37 Jahre, darunter 12 Erwachsene) nach dem FT₁₄-plus-Thiotepa-Schema. Alle Patienten erhielten eine Transplantation, mit Ausnahme 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 festgestellt (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 ± 15,1 % vs. 69,3 ± 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 wurden 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). Die Treosulfan-Dosis wurde an die Körperoberfläche des Patienten angepasst. Es wurden täglich 10, 12 oder 14 g/m² KOF als zweistündige intravenöse Infusion an Tag –6, –5 und –4 vor der Stammzellinfusion (Tag 0) verabreicht. 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 24 Monaten betrug 85,7 % (90 % KI 77,1–91,2 %). Von den 70 Patienten starben insgesamt 12 (17,1 %), 8 Patienten an einem Rezidiv bzw. aufgrund der Progression der Erkrankung und 4 Patienten transplantatbedingt. Die Freiheit von transplantatbedingter Mortalität bis Tag +100 nach der HSCT (primärer Endpunkt) betrug 98,6 % (90 % KI 93,4–99,9 %). Es wurde ein Todesfall aufgrund der Transplantation/einer behandlungsbedingten Ursache bis Tag +100 nach der HSCT festgestellt. Die transplantatbedingte Mortalität nach 24 Monaten betrug 4,6 % (90 % KI 1,8–11,4 %). Sechzehn Patienten erlitten ein Rezidiv oder zeigten eine Progression der Erkrankung. Die kumulative Inzidenz von Rezidiv/Progression betrug 23,0 % (90 % KI 14,7–31,3 %) in Monat +24.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Treosulfan/Fludarabin ± Thiotepa-basierten Konditionierungsbehandlungen wurden bei 51 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen (primäre Immundefizienz, Hämoglobinopathie, angeborene Stoffwechselstörung oder Knochenmarkinsuffizienz-Syndromen) näher untersucht. Die Treosulfan-Dosis wurde an die Körperoberfläche des Patienten angepasst. Es wurden täglich 10, 12 oder 14 g/m² KOF als zweistündige intravenöse Infusion an Tag –6, –5 und –4 vor der Stammzellinfusion (Tag 0) verabreicht. Das Dosierungsschema wurde während der Studie hinsichtlich der für die unterschied-

lichen Dosen angewandten KOF-Kategorien angepasst, weswegen 2 Patienten eine gegenüber dem ursprünglichen Dosierungsschema höhere Dosis erhielten. Als aktive Kontrollgruppe dienten 50 auswertbare Patienten, die mit dem Referenz-Konditionierungsschema Busulfan/Fludarabin ± Thiotepa behandelt wurden. Die Busulfan-Dosis wurde an das Körpergewicht des Patienten angepasst; an den Tagen –7, –6, –5 und –4 wurden 3,2 bis 4,8 mg/kg/Tag verabreicht. Die meisten Studienteilnehmer (84 % in beiden Armen) erhielten das intensivierte Behandlungsschema mit Thiotepa – verabreicht als 2 Einzeldosen zu 5 mg/kg/Körpergewicht an Tag –2. Das Alter der meisten Patienten lag zwischen 28 Tagen und 11 Jahren (88,2 % im Treosulfan-Arm und 80 % im Busulfan-Arm). In dieser Studie erfolgte keine Kontrolle des Alpha-Fehlers für multiple Tests. Die Inzidenz einer Freiheit von transplantatbedingter (behandlungsbedingter) Mortalität bis Tag +100 (primärer Endpunkt) betrug im Treosulfan-Arm 100,0 % (90 % KI 94,3–100,0 %) und 90,0 % (90 % KI 80,1–96,0 %) im Busulfan-Arm. Das Gesamtüberleben nach 1 Jahr lag bei 96,1 % (90 % KI 88,0–98,8 %) unter Treosulfan und bei 88,0 % unter Busulfan (90 % KI 77,9–93,7 %). Bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im Treosulfan-Arm und 2 Patienten (4,0 %) im Busulfan-Arm kam es zu einem primären Transplantatversagen, während ein sekundäres Transplantatversagen bei 9 Patienten (18,4 %) berichtet wurde, die die Treosulfan-basierte Konditionierungsbehandlung erhielten. Die Inzidenz eines vollständigen Spender-Chimärismus war zwischen den Gruppen vergleichbar.

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 ± Standardabweichung) bei erwachsenen Patienten nach einer 2-stündigen intravenösen Infusion von 10, 12 oder 14 g/m² 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.

Treosulfan bewirkt keine Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4, wenn Testosteron als Substrat verwendet wird. Dagegen war Treosulfan ein reversibler Hemmer von CYP2C19 und 3A4, wenn Midazolam als Substrat verwendet wurde. Treosulfan hemmt den Substrattransport über verschiedene Transportproteine nicht, mit Ausnahme von P-gp und MATE2 bei sehr hohen Konzentrationen.

Elimination

Die Treosulfan-Plasmakonzentrationen nehmen exponentiell ab und werden am besten durch einen Eliminationsprozess erster Ordnung beschrieben, der durch ein Zwei-Kompartiment-Modell angepasst ist. Die terminale Halbwertszeit ($T_{1/2\beta}$) von intravenös verabreichtem Treosulfan (bis zu 47 g/m²) 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_{0-∞}) im Vergleich zur Treosulfan-Dosis zeigte eine lineare Korrelation.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit 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 sollte die Dosierung von Treosulfan bei pädiatrischen Patienten an die KOF angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2), was bei Kindern aller Altersgruppen zu einer vergleichbaren Exposition gegenüber Treosulfan führt, entsprechend einer Exposition von 3 × 14 g/m² bei Erwachsenen.

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

Die Beurteilung der PK/PD ergab keine signifikante Veränderung der Zeit bis zur Transplantation als Funktion der AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vierwöchige subchronische, intravenöse Behandlung von Ratten führte zu hämatologischen Veränderungen in Form von verringerten Leukozyten- und neutrophilen Granulozytenwerten, verringerten relativen Milz- und Thymusgewichten im Zusammenhang mit einer Lymphatrophie und Knochenmarkdepression. Es wurden lym-

phohistiozytäre Infiltrate in der Skelettmuskulatur und histopathologische Veränderungen in der Harnblase beobachtet. Anzeichen von Hämaturie wurden vorwiegend bei männlichen Tieren beobachtet.

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 Schutzhandschuh 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. Aerosolbildung 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 in 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 Ver-

klumpen 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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

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