

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trecondi 1 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Trecondi 5 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Trecondi 1 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 g τρεοσουλφάνης.

Trecondi 5 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 5 g τρεοσουλφάνης.

Κατόπιν ανασύστασης σύμφωνα με την παράγραφο 6.6, 1 ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg τρεοσουλφάνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή κρυσταλλική κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η τρεοσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη ενδείκνυται ως μέρος αγωγής προετοιμασίας πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενής ΜΑΑΚ) σε ενήλικους ασθενείς και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός μηνός με κακοήθειες και μη κακοήθειες νόσους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση της τρεοσουλφάνης θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στην αγωγή προετοιμασίας η οποία προηγείται της αλλογενούς ΜΑΑΚ.

Δοσολογία

Ενήλικοι με κακοήθη νόσο

Η τρεοσουλφάνη χορηγείται σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη.

Η συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης είναι:

- Τρεοσουλφάνη 10 g/m² επιφάνειας σώματος (ΕΣ) ανά ημέρα ως δίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε τρεις διαδοχικές ημέρες (ημέρα -4, -3, -2) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση τρεοσουλφάνης είναι 30 g/m².
- Φλουδαραβίνη 30 mg/m² ΕΣ ανά ημέρα ως ημίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε πέντε διαδοχικές ημέρες (ημέρα -6, -5, -4, -3, -2) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση φλουδαραβίνης είναι 150 mg/m².
- Η τρεοσουλφάνη θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη φλουδαραβίνη τις ημέρες -4, -3, -2 (σχήμα FT₁₀).

Ενήλικοι με μη κακοήθειες νόσους

Η τρεοσουλφάνη χορηγείται σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη με ή χωρίς θειοτέπα.

Η συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης είναι:

- Τρεοσουλφάνη 14 g/m² επιφάνειας σώματος (ΕΣ) ανά ημέρα ως δίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε τρεις διαδοχικές ημέρες (ημέρα -6, -5, -4) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση τρεοσουλφάνης είναι 42 g/m².
- Φλουδαραβίνη 30 mg/m² ΕΣ ανά ημέρα ως ημίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε πέντε διαδοχικές ημέρες (ημέρα -7, -6, -5, -4, -3) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση φλουδαραβίνης είναι 150 mg/m².
- Η τρεοσουλφάνη θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη φλουδαραβίνη τις ημέρες -6, -5, -4 (σχήμα FT₁₄).
- Θειοτέπα 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενη ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις σε διάστημα 2-4 ωρών την ημέρα -2 πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας άνω του 1 μηνός

Η τρεοσουλφάνη χορηγείται σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη, με θειοτέπα (εντατικοποιημένο σχήμα, σχήμα FT₁₀₋₁₄TT) ή χωρίς θειοτέπα (σχήμα FT₁₀₋₁₄).

Η συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο πρόγραμμα χορήγησης είναι:

- Τρεοσουλφάνη 10-14 g/m² επιφάνειας σώματος (ΕΣ) ανά ημέρα ως δίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε τρεις διαδοχικές ημέρες (ημέρα -6, -5, -4) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση τρεοσουλφάνης είναι 30-42 g/m².
Η δόση τρεοσουλφάνης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ΕΣ του ασθενούς ως εξής (βλ. παράγραφο 5.2):

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Δόση τρεοσουλφάνης (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 έως < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Φλουδαραβίνη 30 mg/m² ΕΣ ανά ημέρα ως ημίωρη ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη σε πέντε διαδοχικές ημέρες (ημέρα -7, -6, -5, -4, -3) πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Η συνολική δόση φλουδαραβίνης είναι 150 mg/m².
- Η τρεοσουλφάνη θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη φλουδαραβίνη.
- Θειοτέπα (εντατικοποιημένο σχήμα 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα), χορηγούμενη ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις σε διάστημα 2-4 ωρών την ημέρα -2 πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τρεοσουλφάνης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μηνός δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε κανένα υποσύνολο του πληθυσμού ηλικιωμένων.

Νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ήπια ή μέτρια δυσλειτουργία, αλλά η τρεοσουλφάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Η τρεοσουλφάνη προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση ως δίωρη έγχυση.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Κατά τον χειρισμό της τρεοσουλφάνης, η εισπνοή, η επαφή με το δέρμα και η επαφή με τους βλεννογόνους θα πρέπει να αποφεύγονται. Το προσωπικό που κυοφορεί θα πρέπει να εξαιρείται από τον χειρισμό των κυτταροτοξικών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται με ασφαλή τεχνική έτσι ώστε να αποφεύγεται η εξαγγείωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία
- Ενεργή μη ελεγχόμενη λοιμώδης νόσος
- Βαριά συνυπάρχουσα καρδιακή, πνευμονική, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία
- Αναιμία Fanconi και άλλες διαταραχές της επιδιόρθωσης της θραύσης του DNA
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Χορήγηση εμβολίου με ζώντες ιούς

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η επιθυμητή θεραπευτική επίδραση της αγωγής προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη είναι η έντονη μυελοκαταστολή με πανκυτταροπενία και επέρχεται σε όλους τους ασθενείς. Συνεπώς, συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των αριθμών των αιμοκυττάρων μέχρι την ανάκαμψη του αιμοποιητικού συστήματος.

Κατά τη διάρκεια φάσεων βαριάς ουδετεροπενίας (η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενικής περιόδου είναι 14-17,5 ημέρες στους ενήλικους και 20-22 ημέρες στους παιδιατρικούς ασθενείς) ο κίνδυνος λοίμωξης είναι αυξημένος. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικής ή εμπειρικής αντιμολυσματικής αγωγής (έναντι βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής λοίμωξης). Θα πρέπει επίσης να χορηγείται υποστηρικτική αγωγή με αυξητικούς παράγοντες (G-CSF, GM-CSF), αιμοπετάλια ή/και ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως ενδείκνυται.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Οι δευτεροπαθείς κακοήθειες είναι εκτενώς τεκμηριωμένες επιπλοκές σε μακροχρόνια επιβιώσαντες κατόπιν αλλογενούς ΜΑΑΚ. Η συμβολή της τρεοσουλφάνης στην εμφάνισή τους είναι άγνωστη. Στον ασθενή θα πρέπει να εξηγηθεί ο πιθανός κίνδυνος δευτεροπαθούς κακοήθειας. Με βάση δεδομένα από τον άνθρωπο, η τρεοσουλφάνη έχει ταξινομηθεί από τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (IARC) ως καρκινογόνος ουσία για τον άνθρωπο.

Βλεννογονίτιδα

Η βλεννογονίτιδα του στόματος (συμπεριλαμβανομένης αυτής με βαρύτητα υψηλού βαθμού) είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της αγωγής προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη η οποία προηγείται της αλλογενούς ΜΑΑΚ (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η χρήση προφυλακτικής αγωγής έναντι της βλεννογονίτιδας (π.χ. τοπικά αντιμικροβιακά, προστατευτικά φραγμού, πάγος και επαρκής στοματική υγιεινή).

Εμβόλια

Η ταυτόχρονη χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς δεν συνιστάται.

Γονιμότητα

Η τρεοσουλφάνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα. Συνεπώς, συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν τρεοσουλφάνη να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία, και να ζητήσουν συμβουλές σχετικά με την κρυοσυντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, επειδή υπάρχει πιθανότητα μη αναστρέψιμης υπογονιμότητας λόγω της αγωγής με τρεοσουλφάνη.

Καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας και αμηνόρροια με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα παρουσιάζονται συχνά σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επιληπτικές κρίσεις

Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για επιληπτικές κρίσεις σε βρέφη (ηλικίας ≤ 4 μηνών) με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες μετά από τη αγωγή προετοιμασίας με τρεοσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη ή κυκλοφωσφαμίδη. Συνεπώς, τα βρέφη ηλικίας ≤ 4 μηνών θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρότι δεν μπορεί να αποδειχθεί ότι η τρεοσουλφάνη ήταν η αιτία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης προφυλακτικής αγωγής με κλοναζεπάμη για παιδιά κάτω του 1 έτους.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της αναπνευστικής τοξικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη. Τα παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους (κυρίως μη κακοήθεις νόσοι, ιδιαίτερα ανοσοανεπάρκειες) παρουσίασαν πιο συχνά αναπνευστική τοξικότητα βαθμού III/IV, πιθανώς λόγω πνευμονικών λοιμώξεων που προϋπήρχαν πριν από την έναρξη της αγωγής προετοιμασίας.

Δερματίτιδα εκ σπαργάνων

Ενδέχεται να παρουσιαστεί δερματίτιδα εκ σπαργάνων στα μικρά παιδιά λόγω της απέκκρισης της τρεοσουλφάνης στα ούρα. Συνεπώς, οι πάνες θα πρέπει να αλλάζονται συχνά κατά τη διάρκεια των 6 έως 8 ωρών μετά από κάθε έγχυση τρεοσουλφάνης.

Εξαγγείωση

Η τρεοσουλφάνη θεωρείται ερεθιστική ουσία. Η ενδοφλέβια εφαρμογή θα πρέπει να πραγματοποιείται με ασφαλή τεχνική. Εάν πιθανολογείται εξαγγείωση, θα πρέπει να εφαρμοστούν γενικά μέτρα ασφαλείας. Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μέτρο το οποίο να μπορεί αποδεδειγμένα να συστηθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της τρεοσουλφάνης στη χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων.

Λεπτομερείς μελέτες *in vitro* δεν απέκλεισαν εντελώς τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υψηλών συγκεντρώσεων της τρεοσουλφάνης στο πλάσμα και των υποστρωμάτων των CYP3A4, CYP2C19 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η βασισμένη στη φυσιολογία φαρμακοκινητική μοντελοποίηση προέβλεψε ασθενή (αναλογία AUC $\geq 1,25$ και < 2) έως μέτρια (αναλογία AUC ≥ 2 και < 5) αλληλεπίδραση για το CYP3A4, ασθενή αλληλεπίδραση για το CYP2C19 και αμελητέα (αναλογία AUC $< 1,25$) αλληλεπίδραση για την P-gp. Συνεπώς, τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. τακρόλιμους) που είναι υποστρώματα του CYP3A4 ή του CYP2C19 δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της αγωγής με τρεοσουλφάνη.

Λαμβάνοντας υπόψη το συνολικό χρονοδιάγραμμα των θεραπειών και τις αντίστοιχες φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. χρόνος ημίσειας ζωής), το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μπορεί να μειωθεί σε «καμία αλληλεπίδραση»

(αναλογία AUC < 1,25), εάν όλα τα ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται 2 ώρες πριν ή 8 ώρες μετά την ενδοφλέβια έγχυση 2 ωρών της τρεοσουλφάνης.

Η επίδραση της τρεοσουλφάνης στη φαρμακοκινητική της φλουδαραβίνης δεν είναι γνωστή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Τόσο οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες όσο και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τρεοσουλφάνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η τρεοσουλφάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τρεοσουλφάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με τρεοσουλφάνη.

Γονιμότητα

Η τρεοσουλφάνη ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άνδρες θα πρέπει να ζητήσουν συμβουλές σχετικά με την κρυοσυντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, επειδή υπάρχει πιθανότητα μη αναστρέψιμης υπογονιμότητας.

Όπως είναι γνωστό για άλλους αλκυλιωτικούς παράγοντες προετοιμασίας, η τρεοσουλφάνη μπορεί να προκαλέσει καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας και αμηνόρροια με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τρεοσουλφάνη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Είναι πιθανό ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της τρεοσουλφάνης, όπως η ναυτία, ο έμετος ή η ζάλη, να επηρεάσουν αυτές τις λειτουργίες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η επιθυμητή θεραπευτική επίδραση της αγωγής προετοιμασίας είναι η έντονη μυελοκαταστολή/πανκυτταροπενία και επέρχεται σε όλους τους ασθενείς. Οι αριθμοί των αιμοκυττάρων συνήθως ανακάμπτουν μετά τη ΜΑΑΚ.

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενήλικοι/παιδιατρικοί ασθενείς) μετά την αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη η οποία προηγείται της αλλογενούς ΜΑΑΚ περιλαμβάνουν συνολικές λοιμώξεις (10,1%/11,6%), διαταραχές του γαστρεντερικού (ναυτία [38,0%/26,4%], στοματίτιδα [36,4%/66,1%], έμετο [22,5%/42,1%], διάρροια [14,4%/33,1%], κοιλιακό άλγος [9,6%/17,4%]), κόπωση (14,4%/1,7%), ηπατοτοξικότητα (0,3%/26,4%), εμτύρετη ουδετεροπενία (10,1%/1,7%), μειωμένη όρεξη (8,0%/0,8%), κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (5,2%/7,4%), κνησμός (2,8%/10,7%), αλωπεκία (1,5%/9,9%), πυρεξία (4,1%/13,2%), οίδημα (6,2%/0,8%), εξάνθημα (0,7%/5,8%) και αυξήσεις της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT

[4,9%/10,7%]), της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST [4,1%/6,6%]) και της χολερυθρίνης (17,1%/6,6%).

Ενήλικοι

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από 5 κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένων συνολικά 613 ασθενών) στις οποίες η τρεοσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη διερευνήθηκε ως αγωγή προετοιμασίας πριν από την αλλογενή ΜΑΑΚ σε ενήλικους ασθενείς. Η τρεοσουλφάνη χορηγήθηκε σε εύρος δόσης 10-14 g/m² ΕΣ σε 3 διαδοχικές ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Συχνές Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές), σηψαιμία ^α Μη γνωστές Σηπτική καταπληξία ^γ	Συχνές Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές), σηψαιμία ^α Μη γνωστές Σηπτική καταπληξία ^γ
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Μη γνωστές Δευτεροπαθής κακοήθεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία	Μη γνωστές Δευτεροπαθής κακοήθεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές Μυелоκαταστολή, πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Μυелоκαταστολή, πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Μειωμένη όρεξη Όχι συχνές Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη συμπεριλαμβανομένης υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας Μη γνωστές Οξέωση ^β	Συχνές Μειωμένη όρεξη Όχι συχνές Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη συμπεριλαμβανομένης υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας Μη γνωστές Οξέωση ^β
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Αϋπνία Όχι συχνές Συγχυτική κατάσταση	Μη γνωστές Συγχυτική κατάσταση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Κεφαλαλγία, ζάλη Όχι συχνές Ενδοκρανιακή αιμορραγία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια Μη γνωστές Εγκεφαλοπάθεια, εξωπυραμιδική διαταραχή, συγκοπή, παραισθησία	Όχι συχνές Κεφαλαλγία Μη γνωστές Εγκεφαλοπάθεια, ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή, περιφερική αισθητική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές Ξηροφθαλμία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές Τιγγος	
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές Καρδιακές αρρυθμίες (π.χ. κολλική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική αρρυθμία) Μη γνωστές Καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περικαρδιακή συλλογή	Όχι συχνές Καρδιακές αρρυθμίες (π.χ. κολλική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική αρρυθμία) Μη γνωστές Καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Υπέρταση, υπόταση, έξαψη Όχι συχνές Αιμάτωμα Μη γνωστές Εμβολή	Όχι συχνές Υπέρταση Μη γνωστές Εμβολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές Δύσπνοια, επίσταξη Όχι συχνές Πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή, φλεγμονή του φάρυγγα ή του λάρυγγα, άλγος στοματοφάρυγγα, λόξιγκας Μη γνωστές Άλγος λάρυγγα, βήχας, δυσφωνία	Όχι συχνές Δύσπνοια Μη γνωστές Πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή, φλεγμονή του φάρυγγα, επίσταξη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού*	Πολύ συχνές Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος Συχνές Άλγος του στόματος, γαστρίτιδα, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος, άλγος του οισοφάγου ή γαστρεντερικό άλγος Όχι συχνές Αιμορραγία του στόματος, διάταση της κοιλιάς, ξηροστομία Μη γνωστές Γαστρική αιμορραγία, ουδετεροπενική κολίτιδα, οισοφαγίτιδα, φλεγμονή του πρωκτού	Συχνές Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα, διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος Όχι συχνές Έμετος, άλγος του στόματος, δυσφαγία, άλγος του οισοφάγου ή γαστρεντερικό άλγος Μη γνωστές Γαστρική αιμορραγία ή αιμορραγία του στόματος, ουδετεροπενική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Όχι συχνές Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια Μη γνωστές Ηπατοτοξικότητα, ηπατομεγαλία	Μη γνωστές Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πορφύρα, ερύθημα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, κνησμός, αλωπεκία Όχι συχνές Πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, εξάνθημα, ξηροδερμία Μη γνωστές Νέκρωση ή έλκος δέρματος, δερματίτιδα, υπέρχρωση δέρματος^δ	Όχι συχνές Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Μη γνωστές Νέκρωση δέρματος, πορφύρα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Πόνος σε άκρο, οσφυαλγία, οστικός πόνος, αρθραλγία Όχι συχνές Μυαλγία	Σπάνιες Πόνος σε άκρο, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη, αιματουρία Όχι συχνές Άλγος του ουροποιητικού συστήματος Μη γνωστές Νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγική κυστίτιδα^γ, δυσουρία	Όχι συχνές Οξεία νεφρική βλάβη Μη γνωστές Αιματουρία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Καταστάσεις εξασθένισης (κόπωση, εξασθένιση, λήθαργος) Συχνές Οίδημα, πυρεξία^ε, ρίγη Όχι συχνές Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, άλγος	Συχνές Κόπωση Μη γνωστές Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, πυρεξία^ε
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Συχνές Τρανσαμινάσες (ALT/AST) αυξημένες, γGT αυξημένη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο Όχι συχνές Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Μη γνωστές Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH) αυξημένη	Συχνές Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, τρανσαμινάσες (ALT/AST) αυξημένες, γGT αυξημένη Όχι συχνές C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Μη γνωστές Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη

* Βλ. αναλυτικές παραγράφους παρακάτω

^α Κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη με ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] $< 1,0 \times 10^9/l$) και σηψαιμία

^β Η οξέωση μπορεί να είναι συνέπεια της απελευθέρωσης μεθανοσουλφονικού οξέος μέσω της ενεργοποίησης/διάσπασης της τρεοσουλφάνης στο πλάσμα

^γ Αναφορές περιστατικών (> 2) μετά από αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη προερχόμενες από άλλες πηγές

^δ Χαλκόχρωση χροιά δέρματος

^ε Πυρετός σε απουσία ουδετεροπενίας όπου ως ουδετεροπενία ορίζεται ο ANC $< 1,0 \times 10^9/l$

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικές λοιμώξεις

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν 10,1% (62/613). Αυτό περιλαμβάνει την επίπτωση για βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (50/613, 8,1%) και για συνολική σηψαιμία (12/613, 2%). Ο πιο συχνός τύπος λοίμωξης ήταν η λοίμωξη του πνεύμονα (10/62 [16,1%]). Στα παθογόνα περιλαμβάνονταν βακτήρια (π.χ. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), ιοί (π.χ. κυτταρομεγαλοϊός [CMV], ιός Epstein-Barr [EBV]) καθώς και μύκητες (π.χ. *candida*). Η συνολική σηψαιμία περιλαμβάνει σηψαιμία (9/613, 1,5%), σταφυλοκοκκική σηψαιμία (2/613, 0,3%) και εντεροκοκκική σηψαιμία (1/613, 0,2%). Η συχνότητα μόλυνσης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 10 g/m² τρεοσουλφάνης ανά ημέρα, από την ημέρα -4 έως την ημέρα -2 (8,1%).

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Μία από τους 613 ενήλικους ασθενείς (0,2%) παρουσίασε δευτεροπαθή κακοήθεια (καρκίνο μαστού). Μερικά ακόμη περιστατικά δευτεροπαθών κακοηθειών μετά από την αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη έχουν αναφερθεί από άλλους ερευνητές. Μετά από μακροχρόνια αγωγή με

συμβατικές δόσεις από στόματος τρεοσουλφάνης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, παρατηρήθηκε οξεία μυελογενής λευχαιμία στο 1,4% των 553 ασθενών.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αιματολογικές διαταραχές παρατηρήθηκαν σε 62 από τους 613 ενήλικους ασθενείς (10,1%). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (10,1%). Η χαμηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα των 10 g/m²/ημέρα, ημέρα -4 έως -2 (4,4%).

Η διάμεση (εκατοστημόρια 25%/75%) διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν 14 (12, 20) ημέρες με τη δόση 10 g/m² τρεοσουλφάνης και 17,5 (14, 21) ημέρες με τη δόση 14 g/m² τρεοσουλφάνης.

Καρδιακές διαταραχές

Καρδιακές διαταραχές παρατηρήθηκαν σε 21 ασθενείς (3,4%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι καρδιακές αρρυθμίες, π.χ. κοιλική μαρμαρυγή (1,0%), φλεβοκομβική αρρυθμία (0,8%), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (0,3%) και κοιλιακή έκτακτη συστολή (0,3%). Παρουσιάστηκαν μεμονωμένα περιστατικά καρδιακής ανακοπής, καρδιακής ανεπάρκειας και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η χαμηλότερη συχνότητα καρδιακών διαταραχών παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα των 10 g/m²/ημέρα, ημέρα -4 έως -2 (2,6%).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διαταραχές του γαστρεντερικού παρατηρήθηκαν σε 379 ασθενείς (61,8%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ναυτία (38,0%), στοματίτιδα (36,4%), έμετος (22,5%), διάρροια (14,4%) και κοιλιακό άλγος (9,6%). Οι χαμηλότερες συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν με το δοσολογικό σχήμα των 10 g/m² ανά ημέρα, ημέρα -4 έως -2 (21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% και 6,7% αντίστοιχα).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η συνολική επίπτωση της φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας ήταν 0,8% (5/613). Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια παρουσιάστηκε μόνο με το δοσολογικό σχήμα τρεοσουλφάνης των 14 g/m²/ημέρα. Κανένα από αυτά τα περιστατικά δεν ήταν θανατηφόρο ή απειλητικό για τη ζωή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από δύο κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένων συνολικά 121 ασθενών, διάμεση ηλικία 7 έτη [εύρος 0-17 έτη]) στις οποίες η τρεοσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (και κυρίως με πρόσθετη θειοτέπα) χορηγήθηκε ως αγωγή προετοιμασίας πριν από την αλλογενή ΜΑΑΚ σε παιδιατρικούς ασθενείς με κακοήθειες ή μη κακοήθειες νόσους. Η τρεοσουλφάνη χορηγήθηκε σε εύρος δόσης 10-14 g/m² ΕΣ σε τρεις διαδοχικές ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές)	Συχνές Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Μη γνωστές Δευτεροπαθής κακοήθεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία ^α	Μη γνωστές Δευτεροπαθής κακοήθεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία ^α
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές Μυελοκαταστολή, πανκυτταροπενία Μη γνωστές Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Μυελοκαταστολή, πανκυτταροπενία Μη γνωστές Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές Αλκάλωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπομαγνησιαιμία, μειωμένη όρεξη	Μη γνωστές Αλκάλωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Συχνές Κεφαλαλγία Μη γνωστές Επιληπτική κρίση, παραισθησία	Μη γνωστές Παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές Αιμορραγία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία	
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, υπέρταση, υπόταση	Μη γνωστές Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, υπέρταση, υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές Άλγος στοματοφάρυγγα, επίσταξη Μη γνωστές Υποξία, βήχας	Μη γνωστές Υποξία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος Συχνές Δυσφαγία, φλεγμονή του πρωκτού, άλγος του στόματος Μη γνωστές Ουδετεροπενική κολίτιδα, δυσπεψία, πρωκτίτιδα, άλγος των ούλων, άλγος του οισοφάγου, δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα Συχνές Δυσφαγία, διάρροια, ναυτία, έμετος Μη γνωστές Ουδετεροπενική κολίτιδα, κοιλιακό άλγος, άλγος του οισοφάγου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Ηπατοτοξικότητα Μη γνωστές Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, ηπατομεγαλία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Κνησμός, αλωπεκία Συχνές Δερματίτιδα αποφολιδωτική, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, ερύθημα, κνίδωση, πόνος του δέρματος, υπέρχρωση δέρματος^β Μη γνωστές Έλκος δέρματος, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας, ερυθροδυσαισθησίας, δερματίτιδα εκ σπαργάνων^α	Συχνές Δερματίτιδα αποφολιδωτική, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Μη γνωστές Ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστές Πόνος σε άκρο	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές Οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, μη λοιμώδης κυστίτιδα, αιματουρία	Μη γνωστές Οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, μη λοιμώδης κυστίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές Ερύθημα του οσχέου, άλγος του πέους	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Πυρεξία^γ Συχνές Ρίγη Μη γνωστές Οίδημα του προσώπου, κόπωση, άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές ALT αυξημένη Συχνές AST αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Μη γνωστές γGT αυξημένη	Συχνές ALT αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Μη γνωστές AST αυξημένη, γGT αυξημένη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη

* Βλ. αναλυτικές παραγράφους παρακάτω

^α Αναφορές περιστατικών (> 1) μετά από αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη προερχόμενες από άλλες πηγές

^β Χαλκόχροη χροιά δέρματος

^γ Πυρετός σε απουσία ουδετεροπενίας όπου ως ουδετεροπενία ορίζεται ο ANC < 1,0 × 10⁹/l

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων σε 121 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 11,6% (14/121) και κατά συνέπεια συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικους. Η συχνότητα ήταν υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα 12-17 ετών των παιδιατρικών ασθενών (6/39 [15,4%]) σε σύγκριση με τα παιδιά μικρότερης ηλικίας (7/59 [11,9%]).

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ένα περιστατικό δευτεροπαθούς κακοήθειας (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) αναφέρθηκε σε ένα παιδί περίπου 12 μήνες μετά από αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη για δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Έξι περιστατικά δευτεροπαθούς κακοήθειας αναφέρθηκαν από άλλους ερευνητές μετά από αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη. Πέντε παιδιατρικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή ΜΑΑΚ για πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, δηλαδή νόσους που έχουν εξ ορισμού αυξημένο κίνδυνο νεοπλασιών. Ανέπτυξαν μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σάρκωμα Ewing. Ένας ασθενής με αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση ανέπτυξε δευτεροπαθή νεανική χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Η διάμεση (εκατοστημόρια 25%/75%) διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν 22 (17, 26) ημέρες στους παιδιατρικούς ασθενείς με κακοήθεις νόσους και 20 (15, 25) ημέρες στους ασθενείς με μη κακοήθεις νόσους.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Επιληπτική κρίση στο πλαίσιο εγκεφαλίτιδας αναφέρθηκε σε έναν από τους 121 παιδιατρικούς ασθενείς. Μια αναφορά από δοκιμή που διενεργήθηκε με πρωτοβουλία ερευνητών και πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες παραθέτει πέντε περιστατικά επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάστηκαν μετά από άλλα σχήματα προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παρακάτω για λεπτομέρειες).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitritnikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η κύρια τοξική επίδραση της τρεοσουλφάνης είναι η έντονη μυελοκαταστολή και η πανκυτταροπενία. Επίσης, ενδέχεται να παρουσιαστεί οξέωση, τοξικότητα του δέρματος, ναυτία, έμετος και γαστρίτιδα. Σε περίπτωση που δεν πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η συνιστώμενη δόση της τρεοσουλφάνης θα συνιστούσε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία τρεοσουλφάνης. Η αιματολογική κατάσταση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να λαμβάνονται εντατικά μέτρα υποστήριξης όπως ενδείκνυται ιατρικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01AB02

Μηχανισμός δράσης

Η τρεοσουλφάνη είναι ένα προφάρμακο ενός αλκυλιωτικού παράγοντα διπλής λειτουργίας με κυτταροτοξική δράση στα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα. Η δράση της τρεοσουλφάνης οφείλεται στην αυθόρμητη μετατροπή σε μονοεποξειδική ενδιάμεση ένωση και L-διεποξυβουτάνιο (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα εποξείδια σχηματίζουν αλκυλιωμένα πυρηνόφιλα κέντρα του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) και μπορούν να επάγουν τους σταυροδεσμούς στο DNA οι οποίοι θεωρούνται υπεύθυνοι για την επίδραση εξάντλησης των αρχέγονων κυττάρων και για την αντινεοπλασματική επίδραση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τρεοσουλφάνη έχει ευρεία αντινεοπλασματική και αντιλευχαιμική δράση. Αυτό καταδείχθηκε έναντι λεμφωμάτων/λευχαιμιών, σαρκωμάτων και ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, ξеноμοσχευμάτων ανθρώπινων όγκων, δειγμάτων βιοψίας ανθρώπινων όγκων και κυτταρικών σειρών σε ποντικούς και αρουραίους που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

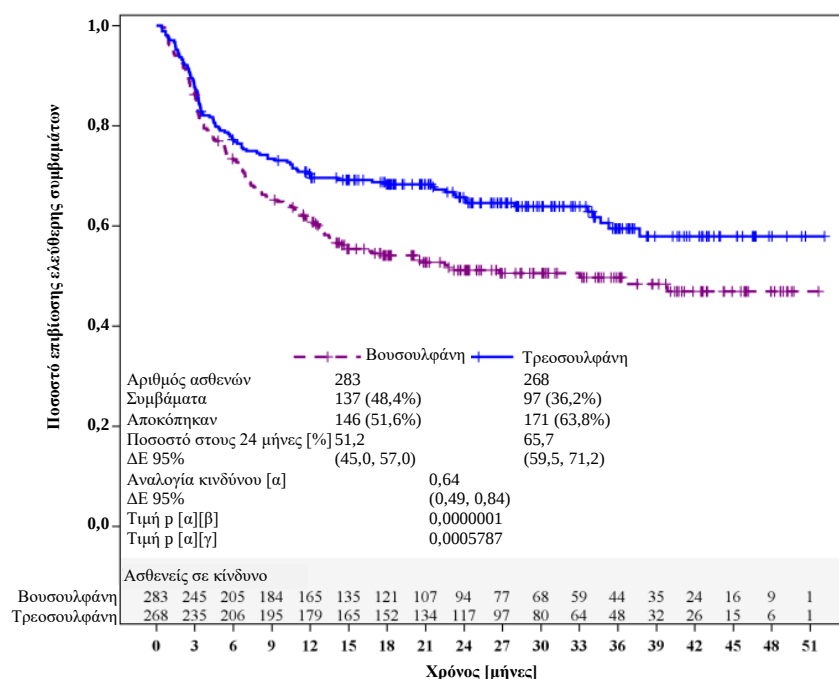
Οι ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις της τρεοσουλφάνης αποδίδονται στην τοξικότητά της έναντι των πρώιμων και των δεσμευμένων προγονικών κυττάρων καθώς και των λεμφοκυττάρων T και κυττάρων φυσικών φονέων NK, στη μείωση της κυτταροβρίθειας των πρωτογενών και δευτερογενών λεμφικών οργάνων και σε μια παρεμποδιστική επίδραση στην «καταιγίδα κυτταροκινών» που προηγείται της ανάπτυξης νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) και εμπλέκεται στην παθογένεια φλεβοαποφρακτικής νόσου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη βασική δοκιμή φάσης III, οι ενήλικοι ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) και αυξημένο κίνδυνο για συνήθεις αγωγές προετοιμασίας λόγω μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 50 ετών) ή συννοσηροτήτων (βαθμολογία > 2 στον δείκτη συννοσηρότητας για τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων [HCT-CI]) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα σχήμα προετοιμασίας με $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ τρεοσουλφάνης σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FT₁₀, n = 268) ή ένα σχήμα ενδοφλέβιας βουσουλφάνης (συνολική δόση 6,4 mg/kg) σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB2, n = 283), ακολουθούμενο από αλλογενή ΜΑΑΚ. Το 64% των ασθενών είχε ΟΜΛ και το 36% είχε ΜΔΣ. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 60 έτη (εύρος 31-70 ετών). Το 25% των ασθενών ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (ΕΕΣ) μετά από 2 έτη. Ως συμβάματα ορίστηκαν η υποτροπή της νόσου, η απόρριψη του μοσχεύματος και ο θάνατος (οποιοδήποτε θα προέκυπτε πρώτο). Η μη κατωτερότητα του FT₁₀ έναντι του FB2 αναφοράς αποδείχθηκε στατιστικά. Η τιμή p 0,0005787 υποδεικνύει την ανωτερότητα της τρεοσουλφάνης σε σύγκριση με τη βουσουλφάνη (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (πλήρες σύνολο ανάλυσης)



^α Προσαρμοσμένη για τύπο δότη ως συντελεστή, και κατηγορία κινδύνου και κέντρο ως στρώματα με χρήση μοντέλου παλινδρόμησης Cox.

^β Για έλεγχο της μη κατωτερότητας της τρεοσουλφάνης σε σύγκριση με τη βουσουλφάνη.

^γ Για έλεγχο της ανωτερότητας της τρεοσουλφάνης σε σύγκριση με τη βουσουλφάνη.

Οι αναλύσεις για την ΕΕΣ στα 2 έτη για διάφορες προκαθορισμένες υποομάδες (τύπος δότη, κατηγορία κινδύνου, νόσος, ηλικιακή ομάδα, βαθμολογία HCT-CI, κατάσταση ύφεσης κατά την έναρξη στη μελέτη και διάφοροι συνδυασμοί αυτών των παραμέτρων) ήταν πάντα ευνοϊκές για το σχήμα τρεοσουλφάνης (αναλογία κινδύνου [HR] του FT₁₀ έναντι του FB2 < 1), με μία μόνο εξαίρεση (κατηγορία κινδύνου II των ασθενών με συμβατό συγγενή δότη [MRD], HR 1,18 [ΔΕ 95% 0,61, 2,26]).

Περαιτέρω αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα θεραπείας στους 24 μήνες (πλήρες σύνολο ανάλυσης)

Παράμετρος	Τρεοσουλφάνη	Βουσουλφάνη	Αναλογία κινδύνου ^β (ΔΕ 95%)	Τιμή P ^β
Αριθμός ασθενών	268	283		
Συνολική επιβίωση ^α , % (ΔΕ 95%)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Αθροιστική επίπτωση υποτροπής/εξέλιξης, % (ΔΕ 95%)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Αθροιστική επίπτωση θνησιμότητας σχετιζόμενης με το μόσχευμα, % (ΔΕ 95%)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

^α Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier, ^β προσαρμοσμένη για τύπο δότη, κατηγορία κινδύνου και κέντρο με χρήση του μοντέλου παλινδρόμησης Cox

Τα αποτελέσματα για την GvHD παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αθροιστική επίπτωση της GvHD (πλήρες σύνολο ανάλυσης)

Παράμετρος	Τρεοσουλφάνη	Βουσουλφάνη	Τιμή P
Αριθμός ασθενών	268	283	
Οξεία GvHD, όλοι οι βαθμοί, % (ΔΕ 95%)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Οξεία GvHD, βαθμοί III/IV, % (ΔΕ 95%)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Χρόνια GvHD ^a , % (ΔΕ 95%)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Εκτεταμένη χρόνια GvHD ^a , % (ΔΕ 95%)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a Έως 2 έτη μετά την αλλογενή ΜΑΑΚ			

Υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αγωγή προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη (σχήμα FT₁₄ ± θειοτέπα, βλ. παράγραφο 4.2) σε ενήλικους ασθενείς με μη κακοήθεις διαταραχές (ΜΚΔ). Οι κύριες ενδείξεις για αλλογενή ΜΑΑΚ με αγωγή προετοιμασίας με τρεοσουλφάνη σε ενήλικους ασθενείς με ΜΚΔ είναι οι αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, μείζων θαλασσαιμία [ΜΘ]), πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια, αιμοφαγοκυτταρική διαταραχή, διαταραχή απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και ανεπάρκεια του μυελού των οστών.

Σε μία μελέτη, 31 ασθενείς με ΜΚΔ έλαβαν το σχήμα FT₁₄ συν αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 0,4 έως 30,5 έτη και το 29% είχε βαθμολογία HCT-CI > 2. Σε όλους τους ασθενείς τα κύτταρα ήταν εγκατεστημένα, με διάμεσο χρόνο έως την εγκατάσταση των ουδετερόφιλων 21 (εύρος, 12–46) ημέρες. Η προβλεπόμενη συνολική επιβίωση στα δύο έτη ήταν 90%. Πλήρης ανταπόκριση της νόσου παρατηρήθηκε σε 28 ασθενείς (90%), όπως μετρήθηκε από τα κλινικά συμπτώματα και τις εργαστηριακές αναλύσεις (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014, 20(12):1996-2003).

Μια ομάδα 60 Ιταλών ασθενών με ΜΘ (εύρος ηλικιών 1-37 έτη, συμπεριλαμβανομένων 12 ενηλίκων) έλαβε το σχήμα FT₁₄ συν θειοτέπα. Σε όλους τους ασθενείς τα κύτταρα ήταν εγκατεστημένα, εκτός από έναν, ο οποίος απεβίωσε την ημέρα +11. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων ήταν 20 ημέρες. Με διάμεση παρακολούθηση 36 μηνών (εύρος, 4-73), η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στα 5 έτη ήταν 93% (ΔΕ 95% 83-97%). Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ παιδιών και ενηλίκων όσον αφορά τις εκβάσεις (Bernardo ME et al., *Blood* 2012, 120(2):473-6).

Μια αναδρομική σύγκριση της αγωγής προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη (n = 16) έναντι της αγωγής προετοιμασίας με βάση τη βουσουλφάνη (n = 81) σε ενήλικους ασθενείς φανέρωσε αρκετά συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης (70,3 ± 15,1% έναντι 69,3 ± 5,5%), ενώ ο κίνδυνος για οξεία GvHD ήταν χαμηλότερος στην ομάδα τρεοσουλφάνης (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 0,28, ΔΕ 95% 0,12-0,67, P = 0,004) (Caocci G et al., *American Journal of Hematology* 2017, 92(12):1303-1310).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη αξιολογήθηκαν σε 70 ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), ΟΜΛ, ΜΔΣ ή νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΝΜΛ) που έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με τρεοσουλφάνη και φλουδαραβίνη με (n = 65) ή χωρίς (n = 5) θειοτέπα. Η δόση της τρεοσουλφάνης προσαρμόστηκε στην επιφάνεια σώματος (ΕΣ) του ασθενούς και 10, 12 ή 14 g/m² επιφάνειας σώματος ανά ημέρα χορηγήθηκαν ως διωρη ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα -6, -5 και -4 πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Συνολικά 37 ασθενείς (52,9%) ήταν ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε πρωτοπαθή απόρριψη μοσχεύματος, αλλά ένας ασθενής με ΟΛΛ παρουσίασε δευτεροπαθή απόρριψη μοσχεύματος. Η επίπτωση του πλήρους χμαιορισμού δότη ήταν

94,2% (ΔΕ 90% 87,2-98,0%) στην επίσκεψη της ημέρας +28, 91,3% (ΔΕ 90% 83,6-96,1%) στην επίσκεψη της ημέρας +100 και 91,2% (ΔΕ 90% 82,4-96,5%) στην επίσκεψη του μήνα 12.

Η συνολική επιβίωση στους 24 μήνες ήταν 85,7% (ΔΕ 90% 77,1-91,2%). Συνολικά 12 από τους 70 ασθενείς (17,1%) απεβίωσαν, 8 ασθενείς λόγω υποτροπής/εξέλιξης και 4 ασθενείς από λόγους σχετιζόμενους με το μόσχευμα. Η ελευθερία από θνησιμότητα σχετιζόμενη με το μόσχευμα έως την ημέρα +100 μετά τη MAAK (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν 98,6% (ΔΕ 90% 93,4-99,9%). Ένας σχετιζόμενος με το μόσχευμα/τη θεραπεία θάνατος σημειώθηκε μέχρι την ημέρα +100 μετά τη MAAK. Η σχετιζόμενη με το μόσχευμα θνησιμότητα στους 24 μήνες ήταν 4,6% (ΔΕ 90% 1,8-11,4%). Δεκαέξι ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή/εξέλιξη. Η αθροιστική επίπτωση υποτροπής/εξέλιξης ήταν 23,0% (ΔΕ 90% 14,7-31,3%) τον μήνα +24.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αγωγής προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη/φλουδαράβινη ± θειοτέπα αξιολογήθηκε περαιτέρω σε 51 ασθενείς με μη κακοήθεις νόσους (πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια, αιμοσφαιρινοπάθεια, σύνδρομο εκ γενετής σφάλματος του μεταβολισμού και ανεπάρκειας μυελού των οστών). Η δόση της τρεοσουλφάνης προσαρμόστηκε στην επιφάνεια σώματος (ΕΣ) του ασθενούς και 10, 12 ή 14 g/m² επιφάνειας σώματος ανά ημέρα χορηγήθηκαν ως δίωρη ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα -6, -5 και -4 πριν από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων (ημέρα 0). Το δοσολογικό σχήμα προσαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής όσον αφορά τις κατηγορίες ΕΣ που εφαρμόστηκαν για τις διάφορες δόσεις, ως συνέπεια 2 ασθενείς έλαβαν υψηλότερη δόση σε σύγκριση με το αρχικό δοσολογικό σχήμα. Πενήντα αξιολογήσιμοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα προετοιμασίας αναφοράς βουσουλφάνη/φλουδαράβινη ± θειοτέπα αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου με δραστικό φάρμακο. Η δόση της βουσουλφάνης προσαρμόστηκε στο σωματικό βάρος του ασθενούς και 3,2 έως 4,8 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν τις ημέρες -7, -6, -5 και -4. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες στη δοκιμή (84% και στα δύο σκέλη) έλαβαν το ενισχυμένο σχήμα με θειοτέπα που χορηγήθηκε σε 2 εφάπαξ δόσεις των 5 mg/kg/σωματικό βάρος την ημέρα -2. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας 28 ημερών έως 11 ετών (88,2% στο σκέλος της τρεοσουλφάνης και 80% στο σκέλος της βουσουλφάνης). Το άλφα δεν ελέγχθηκε για πολλαπλούς ελέγχους σε αυτή τη δοκιμή. Η επίπτωση της ελευθερίας από θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση (θεραπεία) έως την ημέρα +100 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν 100,0% (ΔΕ 90% 94,3%-100,0%) στο σκέλος της τρεοσουλφάνης και 90,0% (ΔΕ 90% 80,1%-96,0%) στο σκέλος της βουσουλφάνης. Η συνολική επιβίωση στο 1 έτος ήταν 96,1% (ΔΕ 90% 88,0%-98,8%) με την τρεοσουλφάνη και 88,0% με τη βουσουλφάνη (ΔΕ 90% 77,9%-93,7%). Συνολικά, 2 ασθενείς (3,9%) στο σκέλος της τρεοσουλφάνης και 2 ασθενείς (4,0%) στο σκέλος της βουσουλφάνης παρουσίασαν πρωτοπαθή απόρριψη μοσχεύματος, ενώ δευτεροπαθείς απορρίψεις μοσχευμάτων αναφέρθηκαν για 9 ασθενείς (18,4%) οι οποίοι έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με βάση την τρεοσουλφάνη. Η επίπτωση του πλήρους χημειοθεραπευτικού ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τρεοσουλφάνη είναι ένα προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται αυθόρμητα υπό συνθήκες της φυσιολογίας (pH 7,4, 37 °C) σε μονοεποξειδική ενδιάμεση ένωση και L-διεποξυβουτάνιο με χρόνο ημίσειας ζωής 2,2 ωρών.

Απορρόφηση

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται στο τέλος του χρόνου έγχυσης. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (μέση τιμή ± SD) σε ενήλικους ασθενείς μετά από ενδοφλέβια έγχυση 2 ωρών των 10, 12 ή 14 g/m² τρεοσουλφάνης ήταν 306 ± 94 μg/ml, 461 ± 102 μg/ml και 494 ± 126 μg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η τρεοσουλφάνη κατανέμεται ταχέως στον οργανισμό, ωστόσο η διείσδυσή της μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι αρκετά περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.3). Ο όγκος κατανομής σε ενήλικους ασθενείς είναι περίπου 20-30 λίτρα. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση δόσης με τη συνιστώμενη ημερήσια αγωγή σε τρεις διαδοχικές ημέρες.

Η τρεοσουλφάνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Υπό συνθήκες φυσιολογίας (pH 7,4, θερμοκρασία 37 °C), η φαρμακολογικά αδρανής τρεοσουλφάνη μετατρέπεται αυθόρμητα (μη ενζυμικά) σε μονοεποξειδική ενδιάμεση ένωση (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-εποξυβουτανιο-3,4-διόλη 4-μεθανοσουλφονική) και τέλος σε L-διεποξυβουτάνιο (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-διεποξυβουτάνιο).

Η τρεοσουλφάνη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ή CYP3A4 χρησιμοποιώντας την τεστοστερόνη ως υπόστρωμα. Ωστόσο, η τρεοσουλφάνη ήταν αναστρέψιμος αναστολέας για το CYP2C19, και του CYP3A4 χρησιμοποιώντας τη μιδαζολάμη ως το υπόστρωμα. Η τρεοσουλφάνη δεν αναστέλλει τη μεταφορά υποστρώματος μέσω διαφόρων πρωτεϊνών μεταφοράς με εξαίρεση τις P-gp και MATE2 σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις της τρεοσουλφάνης στο πλάσμα μειώνονται εκθετικά και περιγράφονται καλύτερα από μια διαδικασία αποβολής πρώτης τάξεως προσαρμοσμένη από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($T_{1/2\beta}$) της ενδοφλέβια χορηγούμενης τρεοσουλφάνης (έως 47 g/m²) είναι περίπου 2 ώρες. Περίπου το 25-40% της δόσης τρεοσουλφάνης απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα ούρα εντός 24 ωρών, σχεδόν 90% του οποίου εντός των πρώτων 6 ωρών μετά τη χορήγηση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση παλινδρόμησης της περιοχής κάτω από την καμπύλη ($AUC_{0-\infty}$) έναντι της δόσης τρεοσουλφάνης υπέδειξε γραμμική συσχέτιση.

Νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκαν φαρμακοκινητικές μελέτες με την τρεοσουλφάνη σε ασθενείς με βαριά νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, επειδή οι ασθενείς αυτοί γενικά εξαιρούνται από την αλλογενή ΜΑΑΚ. Περίπου το 25-40% της τρεοσουλφάνης απεκκρίνεται στα ούρα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή στη νεφρική κάθαρση της τρεοσουλφάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο συμβατικός υπολογισμός δόσης που βασίζεται απλώς στην ΕΣ οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερη έκθεση (AUC) των μικρότερων παιδιών και των βρεφών με μικρή ΕΣ σε σύγκριση με τους εφήβους ή τους ενήλικους. Συνεπώς, η χορήγηση τρεοσουλφάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να προσαρμοστεί στην ΕΣ (βλ. παράγραφο 4.2), το οποίο οδηγεί σε συγκρίσιμη έκθεση στην τρεοσουλφάνη στα παιδιά όλων των ηλικιακών ομάδων, η οποία αντιστοιχεί σε έκθεση δόσης 3 x 14 g/m² στους ενήλικες.

Ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της τρεοσουλφάνης ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και κυμαινόταν μεταξύ 1,3 και 1,6 ωρών.

Η ΦΚ/ΦΔ αξιολόγηση δεν έδειξε σημαντική μεταβολή του χρόνου έως την εμφύτευση ως συνάρτηση της AUC .

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η υποχρόνια, ενδοφλέβια θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων σε αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα αιματολογικές μεταβολές με τη μορφή μειωμένων επιπέδων λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων· μειωμένο σχετικό βάρος του σπλήνα και του θύμου στο πλαίσιο λεμφοειδούς ατροφίας, και καταστολή του μυελού των οστών. Παρατηρήθηκαν λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση στο σκελετικό μυϊκό σύστημα και ιστοπαθολογικές μεταβολές στην ουροδόχο κύστη. Σημεία αιματοουρίας παρατηρήθηκαν κατά προτίμηση στα αρσενικά ζώα.

Λόγω του μηχανισμού δράσης της ως αλκυλιωτικού παράγοντα, η τρεοσουλφάνη χαρακτηρίζεται ως γονοτοξική ουσία με ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες

μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε ζώα για την τρεοσουλφάνη. Ωστόσο, σε δοκιμασίες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, η σπερματογένεση και η ωοθηκική λειτουργία επηρεάστηκαν σημαντικά. Τα δημοσιευμένα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφέρουν τοξικότητα γονάδων για την τρεοσουλφάνη σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας.

Τα δημοσιευμένα δεδομένα που αφορούσαν τη θεραπεία ποντικών και αρουραίων με L-διεποξυβουτάνιο (το προϊόν της μετατροπής της τρεοσουλφάνης μέσω αλκυλίωσης) φανέρωσαν αρνητική επίδραση στη γονιμότητα, στην ανάπτυξη της μήτρας και των ωοθηκών και στην ανάπτυξη του σπέρματος.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η τρεοσουλφάνη προκάλεσε ελαφρά επιβράδυνση της σωματικής ανάπτυξης και ελαφρά καθυστερημένο χρονικό σημείο ανοίγματος του κόλπου στα θηλυκά. Στους αρουραίους παρατηρήθηκε πολύ χαμηλή διείσδυση της τρεοσουλφάνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι συγκεντρώσεις της τρεοσουλφάνης στον εγκεφαλικό ιστό ήταν 95%-98% χαμηλότερες από ό,τι στο πλάσμα. Ωστόσο, διαπιστώθηκε μια περίπου 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση στον εγκεφαλικό ιστό των ανήλικων αρουραίων σε σύγκριση με των νεαρών ενήλικων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα προς έγχυση

Μετά την ανασύσταση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα για 3 ημέρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μη φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C) καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει καθίζηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Trecondi 1 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Αχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I, με πόμα εισχώρησης από καουτσούκ και πόμα από αλουμίνιο, που περιέχει 1 g τρεοσουλφάνης.

Trecondi 5 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I, με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ και πώμα από αλουμίνιο, που περιέχει 5 g τρεοσουλφάνης.

Το Trecondi διατίθεται σε συσκευασίες του 1 ή των 5 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όπως ισχύει για όλες τις κυτταροτοξικές ουσίες, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις κατά τον χειρισμό της τρεοσουλφάνης.

Η ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό. Κατά τον χειρισμό της τρεοσουλφάνης, η εισπνοή, η επαφή με το δέρμα και η επαφή με τους βλεννογόνους θα πρέπει να αποφεύγονται (συνιστάται η χρήση κατάλληλων προστατευτικών γαντιών, γυαλιών, ποδιάς και μάσκας μίας χρήσης). Τα μολυσμένα σημεία του σώματος θα πρέπει να ξεπλένονται προσεκτικά με νερό και σαπούνι, τα μάτια θα πρέπει να ξεπλένονται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν είναι εφικτό, συνιστάται η εργασία σε ειδικό θάλαμο ασφαλείας νηματικής ροής, με απορροφητικό πεδίο μίας χρήσης, μη διαπερατό από υγρά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και προφυλάξεις για την απόρριψη υλικών (συρίγγων, βελονών κ.λπ.) που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Χρησιμοποιήστε συνδέσμους luer lock σε όλες τις σύριγγες και τα σετ. Συνιστώνται βελόνες μεγάλου διαμετρήματος για την ελαχιστοποίηση της πίεσης και της πιθανότητας σχηματισμού αερολύματος. Η τελευταία μπορεί επίσης να περιοριστεί και με τη χρήση αεριζόμενης βελόνας.

Το προσωπικό που κυοφορεί θα πρέπει να εξαιρείται από τον χειρισμό των κυτταροτοξικών.

Οδηγίες για την ανασύσταση της τρεοσουλφάνης

1. Η ανασύσταση της τρεοσουλφάνης πραγματοποιείται μέσα στον αρχικό της γυάλινο περιέκτη. Τα ανασυσταμένα διαλύματα τρεοσουλφάνης μπορούν να συνδυαστούν σε ένα μεγαλύτερο γυάλινο φιαλίδιο, σάκο πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) ή σάκο πολυαιθυλενίου (PE).
2. Για να αποφύγετε προβλήματα διαλυτότητας, θερμάνετε τον διαλύτη, το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), σε θερμοκρασία 25 °C–30 °C (όχι περισσότερο), π.χ. με χρήση υδατόλουτρου.
3. Αφαιρέστε προσεκτικά την κόνι τρεοσουλφάνης από την εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου ανακινώντας. Αυτή η διαδικασία είναι πολύ σημαντική, επειδή η ύγρανση της κόνεως που έχει κολλήσει στην επιφάνεια προκαλεί συσσωμάτωση. Εάν συμβεί αυτό, ανακινήστε δυνατά το φιαλίδιο για να διαλυθεί ξανά η συσσωμάτωση.
4. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο του Trecondi που περιέχει 1 g τρεοσουλφάνης σε 20 ml προθερμασμένου (στους 30 °C το μέγιστο) διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ανακινώντας το.
Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο του Trecondi που περιέχει 5 g τρεοσουλφάνης σε 100 ml προθερμασμένου (στους 30 °C το μέγιστο) διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ανακινώντας το.

Για την προετοιμασία του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), μπορούν να αναμειχθούν ισοδύναμοι όγκοι διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και ύδατος για ενέσιμα.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 50 mg τρεοσουλφάνης ανά ml και έχει την εμφάνιση διαυγούς, άχρωμου διαλύματος. Τα διαλύματα που εμφανίζουν σημάδια καθίζησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Η τρεοσουλφάνη έχει ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση. Τα υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για ανασύσταση και χορήγηση, πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις τυπικές διαδικασίες που ισχύουν για τους

αντινεοπλασματικούς παράγοντες, με συμμόρφωση με την τρέχουσα νομοθεσία που σχετίζεται με την απόρριψη επικίνδυνων αποβλήτων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Ιανουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2026

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.