

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Trecondi 1 g por oldatos infúzióhoz

Trecondi 5 g por oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Trecondi 1 g por oldatos infúzióhoz

1 g treoszulfánt tartalmaz injekciós üvegenként.

Trecondi 5 g por oldatos infúzióhoz

5 g treoszulfánt tartalmaz injekciós üvegenként.

A 6.6 pontban foglaltak szerinti feloldása után az oldatos infúzió 50 mg treoszulfánt tartalmaz milliliterenként.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér kristályos por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A treoszulfán fludarabinnal kombinációban alkalmazva allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloHSCT) megelőző kondicionáló kezelés részeként javallott malignus és nem malignus betegségekben szenvedő felnőtt betegeknél, valamint malignus betegségekben szenvedő, egy hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A treoszulfán alkalmazását az alloHSCT-t megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

#### Adagolás

*Malignus betegségben szenvedő felnőttek*

A treoszulfánt fludarabinnal kombinációban kell adni.

Az ajánlott adag és az adagolás rendje:

- 10 g/testfelület m<sup>2</sup> treoszulfán naponta, két órás intravénás infúzió formájában, az őssejt-infúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (-4., -3., -2. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 30 g/m<sup>2</sup>;
- 30 mg/testfelület m<sup>2</sup> fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az őssejt-infúziót (0. nap) megelőző négy, egymást követő napon (-6., -5., -4., -3., -2. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m<sup>2</sup>;
- A treoszulfánt a -4., -3., -2. napon a fludarabin előtt kell beadni (FT<sub>10</sub> terápiás protokoll).

*Nem malignus betegségben szenvedő felnőttek*

A treoszulfánt fludarabinnal kombinációban, tiotepával vagy anélkül kell adni.

Az ajánlott adag és az adagolás rendje:

- 14 g/testfelület m<sup>2</sup> treoszulfán naponta, két órás intravénás infúzió formájában, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (-6. nap, -5. nap, -4. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 42 g/m<sup>2</sup>;
- 30 mg/testfelület m<sup>2</sup> fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző négy, egymást követő napon (-7., -6., -5., -4., -3. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m<sup>2</sup>;
- A treoszulfánt a -6., -5., -4. napon a fludarabin előtt kell beadni (FT<sub>14</sub> terápiás protokoll).
- 5 mg/kg tiotepa naponta kétszer, két 2-4 órás intravénás infúzióban, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző -2. napon beadva.

### *Idősek*

Az idős populáció egyik alcsoportjában sem szükséges dózismódosítás.

### *Vese- és májkárosodás*

Enyhe vagy közepes fokú károsodás esetén dózismódosítás nem szükséges, súlyos károsodásban szenvedő betegeknél azonban a treoszulfán ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A treoszulfátot fludarabinnal kombinációban, tiotepával együtt (intenzifikált terápiás protokoll; FT<sub>10-14</sub>TT terápiás protokoll) vagy tiotepa nélkül (FT<sub>10-14</sub> terápiás protokoll) kell beadni.

Az ajánlott adag és az adagolás rendje:

- 10-14 g/testfelület m<sup>2</sup> treoszulfán naponta, két órás intravénás infúzió formájában, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (-6., -5., -4. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 30-42 g/m<sup>2</sup>;  
A treoszulfán adagját a beteg testfelülete alapján, a következők szerint kell meghatározni (lásd 5.2 pont):

Testfelület (m <sup>2</sup> )	Treoszulfán-adag (g/m <sup>2</sup> )
≤ 0,5	10,0
> 0,5 – 1,0	12,0
> 1,0	14,0

- 30 mg/testfelület m<sup>2</sup> fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző öt, egymást követő napon (-7., -6., -5., -4., -3. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m<sup>2</sup>;
- A treoszulfánt a fludarabin előtt kell beadni;
- Tiotepa (intenzifikált terápiás protokoll, 5 mg/kg naponta kétszer) két 2-4 órás intravénás infúzióban, az összejt-infúziót (0. nap) megelőző -2. napon beadva.

A treoszulfán biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

### Az alkalmazás módja

A treoszulfán intravénásan alkalmazandó, két órás infúzióban kell beadni.

### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A treoszulfán kezelése alatt a készítmény belégzését, bőrrel vagy nyálkahártyával való érintkezését el kell kerülni. A személyzet terhes tagjai nem dolgozhatnak citosztatikumokkal.

Az intravénás beadást az extravasatio elkerülése érdekében biztonságos módszerrel kell végezni (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A hatóanyaggal szembeni túlérzékenység;
- Aktív, nem kontrollált fertőző betegség;
- Egyidejűleg fennálló súlyos szív-, tüdő-, máj-, illetve vesekárosodás;
- Fanconi anaemia és egyéb, a DNS-törések javításában bekövetkező zavarok;
- Terhesség (lásd 4.6 pont);
- Élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Myelosuppressio

A pancytopeniával járó nagyfokú myelosuppressio a treoszulfán alapú kondicionáló kezelés kívánt terápiás hatása, amely minden betegnél fellép. Ezért javasolt a vérszámok gyakori ellenőrzése, amíg a haemopoeticus rendszer működése nem rendeződik.

A nagyfokú neutropenia időszakaiban (a neutropeniás időszak medián időtartama felnőtteknél 14-17,5 nap, gyermekgyógyászati betegeknél pedig 21-24 nap) a fertőzés kockázata fokozott. Ezért a fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás) elleni prophylacticus vagy empirikus kezelés megfontolandó. Szükség szerint növekedési faktorokat (G-CSF, GM-CSF), valamint thrombocyta- és/vagy vörösvértest-pótlást kell adni.

#### Másodlagos rosszindulatú daganatok

Az alloHSCT után hosszú távon túlélő betegeknél a másodlagos rosszindulatú daganatok előfordulása jól ismert szövődmény. Nem ismert, hogy milyen mennyiségű treoszulfán járul hozzá ezek kialakulásához. A másodlagos rosszindulatú daganat lehetséges kockázatát el kell magyarázni a betegnek. Humán adatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (International Agency for Research on Cancer, IARC) humán karcinogénként sorolta be a treoszulfánt.

#### Mucositis

Az alloHSCT-t megelőző treoszulfán alapú kondicionáló kezelésnek nagyon gyakori mellékhatása a szájüregi mucositis (magas súlyossági fokú eseteket is beleértve) (lásd 4.8 pont). A mucositis prophylaxisa (például lokális antimikrobiális szerek, barrier protektív szerek, jegelés és megfelelő szájhigiéne) javasolt.

#### Vakcinák

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása nem javasolt.

#### Termékenység

A treoszulfán károsíthatja a termékenységet. Ezért fel kell hívni a treoszulfánnal kezelt férfibetegek figyelmét, hogy a kezelés alatt, illetve a kezelés után még 6 hónapig nem javasolt a gyermeknemzés, továbbá a kezelés előtt ajánlott tanácsadason részt venniük a sperma fagyasztásos konzerválásával kapcsolatban, mivel a treoszulfán-kezelés irreverzibilis nemzőképtelenséget okozhat. Menopausára jellemző tünetekkel járó ovarium-suppressio és amenorrhoea gyakran előfordulhat a premenopausa időszakában lévő betegeknél (lásd 4.6 pont).

## Gyermekek és serdülők

### *Görcsrohamok*

Primer immundeficienciában szenvedő ( $\leq 4$  hónapos) csecsemőknél fludarabinnal vagy ciklofoszfammal kombinációban adott kondicionáló treoszulfán-kezelést követően elszigetelt esetekben görcsrohamokat jelentettek. Ezért 4 hónapos és ennél fiatalabb csecsemőknél monitorozni kell a neurológiai mellékhatásokra utaló tünetek előfordulását. Bár nem bizonyítható, hogy a treoszulfán volt a kiváltó ok, 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél klonazepám-prophylaxis alkalmazása megfontolandó.

### *Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*

Treoszulfán alapú kondicionáló kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél az életkor és a légzőrendszeri toxicitás között jelentős összefüggés állt fenn.

Egy évesnél fiatalabb gyermekek (akiknél főként nem malignus betegségek, különösen immundeficienciák álltak fenn) több III/IV. súlyossági fokú légzőrendszeri toxicitást tapasztaltak, feltehetően olyan pulmonalis fertőzések miatt, amelyek már a kondicionáló kezelés megkezdése előtt is fennálltak.

### *Pelenka dermatitis*

Kisgyermekeknél a treoszulfán vizeletbe történő kiválasztódása miatt pelenka dermatitis jelentkezhet. Ezért az egyes treoszulfán-infúziókat követő legfeljebb 6-8 órás időszakban gyakran kell a pelenkát cserélni.

### Extravasatio

A treoszulfán irritáló hatásának tekinthető. Intravénás beadását biztonságos módszerrel kell végezni. Amennyiben extravasatio feltételezhető, általános biztonsági intézkedésekről kell gondoskodni. Nincs olyan konkrét intézkedés, amely bizonyítottan javasolható lenne.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Nagy dózisú kemoterápia során nem figyeltek meg gyógyszerkölsönhatást a treoszulfánnal.

Kiterjedt *in vitro* vizsgálatok alapján a magas plazmakoncentrációjú treoszulfán és a CYP3A4-, CYP2C19- vagy P-gp-szubsztrátok közötti interakciók lehetősége nem zárható ki teljes mértékben. Ezért olyan, szűk terápiás indexű gyógyszerek (pl. digoxin), amelyek a CYP3A4, a CYP2C19 vagy a P-gp szubsztrátjai, a treoszulfán-kezelés ideje alatt nem adhatók.

A treoszulfánnak a fludarabin farmakokinetikájára kifejtett hatása nem ismert.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A szexuálisan aktív férfiaknak és a fogamzóképes nőknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés után 6 hónapig.

### Terhesség

A treoszulfán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). A treoszulfán ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

## Szoptatás

Nem ismert, hogy a treoszulfán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A treoszulfán alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

## Termékenység

A treoszulfán károsíthatja a termékenységet férfiaknál és nőknél. Férfiaknak a kezelés előtt részt kell venniük a sperma fagyasztásos konzerválására vonatkozó tanácsadáson, mert fennáll az irreverzibilis nemzőképtelenség lehetősége.

Amint az a kondicionáló kezelésként alkalmazott, egyéb alkilálószerek esetében is ismert, a treoszulfán menopausára jellemző tünetekkel járó ovarium-suppressiót és amenorrhoeát okozhat a premenopausa időszakában lévő nőknél.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A treoszulfán közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Valószínű, hogy a treoszulfán bizonyos mellékhatásai, például a hányinger, a hányás és a szédülés befolyásolhatja ezeket a képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A nagyfokú myelosuppressio/pancytopenia a kondicionáló kezelés kívánt terápiás hatása, amely minden betegnél fellép. A vérsejtszámok a HSCT után általában rendeződnek.

Az alloHSCT-t megelőző treoszulfán alapú kondicionáló kezelés után leggyakrabban megfigyelt mellékhatások (felnőtteknél/gyermekgyógyászati betegeknél) a következők: fertőzések (13,1%/11,4%), gastrointestinalis tünetek (hányinger [39,5%/30,7%], stomatitis [36,0%/69,3%], hányás [22,5%/43,2%], hasmenés [15,6%/33,0%], hasi fájdalom [10,4%/17%]), fáradékonyság (15,1%/2,3%), lázas neutropenia (11,3%/1,1%), oedema (7,8%/0%), bőrkiütés (7,2%/12,5%), valamint emelkedett alanin-aminotranszferázszint (ALT [5,1%/9,1%]), aszpartát-aminotranszferázszint (AST [4,4%/8,0%]), gamma-glutamil-transzferázszint ( $\gamma$ GT [3,7%/2,3%]) és bilirubinszint (18,8%/5,7%).

#### Felnőttek

##### *A mellékhatások táblázatos felsorolása*

Az alábbi táblázatban ismertetett mellékhatások gyakorisági adatai 5 (összesen 564 beteg bevonásával végzett) klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben a fludarabinnal kombinációban adott treoszulfán alloHSCT előtti kondicionáló kezelésként történő alkalmazását vizsgálták felnőtt betegeknél. A treoszulfánt 10-14 g/testfelület m<sup>2</sup> dózistartományban, 3 egymást követő napon alkalmazták.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban olvasható szervrendszer és gyakoriság szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	<b>Nagyon gyakori</b> Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás)  <b>Gyakori</b> Sepsis <sup>a</sup>  <b>Nem ismert</b> Septicus shock <sup>c</sup>	<b>Gyakori</b> Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás), sepsis <sup>a</sup>  <b>Nem ismert</b> Septicus shock <sup>c</sup>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	<b>Nem ismert</b> A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat	<b>Nem ismert</b> A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	<b>Nagyon gyakori</b> Myelosuppressio, pancytopenia, lázas neutropenia	<b>Nagyon gyakori</b> Myelosuppressio, pancytopenia, lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	<b>Gyakori</b> Túlérzékenység	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Csökkent étvágy  <b>Nem gyakori</b> Hyperglykaemia  <b>Nem ismert</b> Acidosis <sup>b</sup> , csökkent glükóztolerancia, elektrolitegyensúly-zavar	<b>Gyakori</b> Csökkent étvágy  <b>Nem gyakori</b> Hyperglykaemia  <b>Nem ismert</b> Acidosis <sup>b</sup> , csökkent glükóztolerancia, elektrolitegyensúly-zavar
Pszichiátriai kórképek	<b>Gyakori</b> Insomnia  <b>Nem gyakori</b> Zavart állapot  <b>Nem ismert</b> Nyugtalanág	<b>Ritka</b> Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Fejfájás, szédülés  <b>Nem gyakori</b> Perifériás szenzoros neuropathia  <b>Nem ismert</b> Encephalopathia, intracranialis vérzés, extrapyramidalis zavar, syncope, paraesthesia	<b>Ritka</b> Fejfájás, perifériás szenzoros neuropathia  <b>Nem ismert</b> Encephalopathia, intracranialis vérzés, syncope
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<b>Nem ismert</b> Szemszárazság	

Szervrendszeri kategória	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*</b>	<p><b>Gyakori</b> Szívritmuszavarok (például pitvarfibrilláció, sinus arrhythmia)</p> <p><b>Nem ismert</b> Szívmegállás, szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pericardialis folyadékgyülem</p>	<p><b>Nem gyakori</b> Szívritmuszavarok (például pitvarfibrilláció, sinus arrhythmia)</p> <p><b>Nem ismert</b> Szívmegállás, myocardialis infarctus</p>
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<p><b>Gyakori</b> Hypertonia, kipirulás</p> <p><b>Nem gyakori</b> Haematoma, hypotonia</p> <p><b>Nem ismert</b> Embolia, haemorrhagia</p>	<p><b>Nem gyakori</b> Hypertonia</p> <p><b>Nem ismert</b> Embolia, haemorrhagia</p>
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<p><b>Gyakori</b> Dyspnoe, epistaxis</p> <p><b>Nem gyakori</b> Pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem, garat- vagy gégegyulladás, köhögés, laryngealis fájdalom, csuklás</p> <p><b>Nem ismert</b> Oropharyngealis fájdalom, hypoxia, dysphonia</p>	<p><b>Nem gyakori</b> Dyspnoe, pleuralis folyadékgyülem, garat- vagy gégegyulladás</p> <p><b>Ritka</b> Epistaxis, pneumonitis</p> <p><b>Nem ismert</b> Hypoxia</p>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Stomatitis/mucositis, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom</p> <p><b>Gyakori</b> Szájüregi fájdalom, gastritis, dyspepsia, obstipatio, dysphagia</p> <p><b>Nem gyakori</b> Szájüregi vérzés, haspuffadás, oesophagealis vagy gastrointestinalis fájdalom, szájszárazság</p> <p><b>Nem ismert</b> Gastrointestinalis vérzés, neutropeniás colitis, oesophagitis, gyulladás az anus területén, szájüregi fekélyek</p>	<p><b>Gyakori</b> Stomatitis/mucositis, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom</p> <p><b>Nem gyakori</b> Hányás, szájüregi fájdalom, dysphagia, szájüregi vérzés, oesophagealis vagy gastrointestinalis fájdalom</p> <p><b>Nem ismert</b> Gastrointestinalis vérzés, neutropeniás colitis</p>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*</b>	<p><b>Nem gyakori</b> Venoocclusiv májbetegség, hepatotoxicitás</p> <p><b>Nem ismert</b> Májelégtelenség, hepatomegalia, májtáji fájdalom</p>	<p><b>Ritka</b> Venoocclusiv májbetegség, hepatotoxicitás</p> <p><b>Nem ismert</b> Májelégtelenség</p>

Szervrendszeri kategória	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<p><b>Gyakori</b> Maculopapularis bőrkiütés, purpura, erythema, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, pruritus, alopecia</p> <p><b>Nem gyakori</b> Erythema multiforme, acneszerű dermatitis, bőrkiütés, hyperhidrosis</p> <p><b>Nem ismert</b> Generalizált oedema, dermatitis, bőrnekrózis vagy -fekély, a bőr hyperpigmentációja<sup>d</sup>, száraz bőr</p>	<p><b>Nem gyakori</b> Maculopapularis bőrkiütés, purpura, erythema</p> <p><b>Nem ismert</b> Bőrnekrózis</p>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<p><b>Gyakori</b> Végtagfájdalom, hátfájás, csontfájdalom, arthralgia, myalgia</p> <p><b>Nem ismert</b> Izomgyengeség</p>	<p><b>Ritka</b> Végtagfájdalom, csontfájdalom</p>
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<p><b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás, haematuria</p> <p><b>Nem ismert</b> Veseelégtelenség, cystitis<sup>e</sup>, dysuria</p>	<p><b>Nem gyakori</b> Akut vesekárosodás, haematuria</p>
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Astheniás állapot (fáradékonyság, asthenia, levertség)</p> <p><b>Gyakori</b> Oedema, láz<sup>e</sup>, hidegrázás</p> <p><b>Nem gyakori</b> Nem szív eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom</p> <p><b>Nem ismert</b> Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, fázás</p>	<p><b>Gyakori</b> Fáradtság</p> <p><b>Ritka</b> Nem szív eredetű mellkasi fájdalom, oedema, láz<sup>e</sup></p>
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Emelkedett bilirubinszint</p> <p><b>Gyakori</b> Emelkedett transzaminázszintek (ALT/AST), emelkedett <math>\gamma</math>GT-szint, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, emelkedett C-reaktív protein szint, testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés</p> <p><b>Nem ismert</b> Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint a vérben</p>	<p><b>Gyakori</b> Emelkedett bilirubinszint, emelkedett transzaminázszintek (ALT/AST), emelkedett <math>\gamma</math>GT-szint</p> <p><b>Nem gyakori</b> A vér emelkedett alkalikus foszfatázszintje, emelkedett C-reaktív protein szint</p> <p><b>Nem ismert</b> Emelkedett LDH-szint a vérben</p>



- \* A részleteket lásd az alábbi pontokban
- <sup>a</sup> Klinikailag vagy mikrobiológiailag dokumentált, 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropeniával járó fertőzés (abszolút neutrophilszám [ANC] < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l) és sepsis
- <sup>b</sup> Az acidosis a treoszulfán plazmában történő aktivációja/hasítása útján felszabaduló metánszulfonsav következménye lehet
- <sup>c</sup> Egyéb forrásokból származó, treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követő esetjelentések (> 2)
- <sup>d</sup> Bronz pigmentáció
- <sup>e</sup> Neutropeniával nem társuló láz, ahol a neutropenia meghatározása: 1,0 × 10<sup>9</sup>/l alatti ANC

#### *Kiválasztott mellékhatások ismertetése*

##### Fertőzések

A fertőzések összesített előfordulási gyakorisága 13,1% (74/564) volt. A leggyakoribb típus a tüdőfertőzés volt (12/74 [16,2%]). A kórokozók közé baktériumok (pl. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), vírusok (pl. cytomegalovírus [CMV], Epstein-Barr vírus [EBV], herpes), valamint gombák (pl. candida) tartoztak. A fertőzések előfordulási gyakorisága azoknál a betegeknél volt a legalacsonyabb (7,7%), akiket a -4. naptól a -2. napig adott napi 10 g/m<sup>2</sup>-es treoszulfán adagolási rend szerint kezelték.

##### Jó, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Az 564 felnőtt beteg közül egynél (0,2%) alakult ki második rosszindulatú daganat (emlőrák). Más vizsgálok a treoszulfán alapú kondicionáló kezelés után fellépett második rosszindulatú daganatok néhány további esetéről is beszámoltak. Solid tumorokban szenvedő betegeknél orális treoszulfán szokásos dózisaival végzett hosszú távú terápiát követően 553 beteg 1,4%-ánál akut myeloid leukaemiát figyeltek meg.

##### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A vérképben 564 felnőtt beteg közül 67-nél (11,9%) figyeltek meg eltéréseket. A leggyakoribb reakció a lázas neutropenia volt (11,3%). A legalacsonyabb incidenciát (4,1%) a -4. naptól a -2. napig alkalmazott napi 10 g/m<sup>2</sup>-es adagolási rend mellett észlelték. A neutropenia medián időtartama (25%/75% percentilis) 14 (12, 20) nap volt a 10 g/m<sup>2</sup>-es, és 17,5 (14, 21) nap a 14 g/m<sup>2</sup>-es treoszulfán-adag mellett.

##### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Szívbetegségeket 25 betegnél (4,4%) figyeltek meg. A leggyakoribb mellékhatások a szívritmuszavarok voltak, például pitvarfibrilláció (1,2%), sinus tachycardia (0,9%), supraventricularis tachycardia (0,4%) és kamrai extrasystole (0,4%). Elszigetelt esetekben szívmegállás, szívelégtelenség és myocardialis infarctus lépett fel. A szívbetegségek legalacsonyabb incidenciáját (2,7%) a -4. naptól a -2. napig alkalmazott napi 10 g/m<sup>2</sup>-es adagolási rend mellett észlelték.

##### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gastrointestinalis tüneteket 357 betegnél (63,3%) figyeltek meg. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hányinger (39,5%), stomatitis (36%), hányás (22,5%), hasmenés (15,6%) és hasi fájdalom (10,4%). Ezeket a mellékhatásokat a napi 10 g/m<sup>2</sup>-es adagolási rend mellett figyelték meg a legalacsonyabb gyakoriságokkal (sorrendben 20,4%, 30,3%, 13,1%, 5,0% és 5,5%).

##### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A venoocclusiv májbetegség (veno-occlusive liver disease, VOD) összesített incidenciája 0,9% (5/564) volt. VOD csak a treoszulfán napi 14 g/m<sup>2</sup>-es adagolási rendje mellett jelentkezett. Ezek közül egyik eset sem volt végzetes kimenetelű vagy életveszélyes.

## Gyermekek és serdülők

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban bemutatott mellékhatások két klinikai vizsgálatból származnak (összesen 88 beteg bevonásával; a medián életkor 8 év volt [tartomány: 0-17 év]), amelyekben a treoszulfánt fludarabinnal kombinációban (és többnyire tiotepával kiegészítve) alkalmazták alloHSCT előtti kondicionáló kezelésként malignus vagy nem malignus betegségekben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. A treoszulfánt 10-14 g/testfelület m<sup>2</sup> dózistartományban, három, egymást követő napon alkalmazták.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban olvasható szervrendszer és gyakoriság szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések*</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás)	<b>Gyakori</b> Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás)
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*</b>	<b>Nem ismert</b> A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat <sup>a</sup>	<b>Nem ismert</b> A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat <sup>a</sup>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Myelosuppressio, pancytopenia  <b>Nem ismert</b> Lázás neutropenia	<b>Nagyon gyakori</b> Myelosuppressio, pancytopenia  <b>Nem ismert</b> Lázás neutropenia
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	<b>Nem ismert</b> Alkalosis, elektrolitegyensúly-zavar, hypomagnesaemia	<b>Nem ismert</b> Alkalosis
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek*</b>	<b>Nem ismert</b> Fejfájás, paraesthesia, görcsroham	<b>Nem ismert</b> Paraesthesia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	<b>Nem ismert</b> Conjunctiva vérzés, szemszárazság	
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<b>Nem ismert</b> Kapilláriszivárgás-szindróma, hypertonia, hypotonia	<b>Nem ismert</b> Kapilláriszivárgás-szindróma, hypertonia, hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<b>Gyakori</b> Oropharyngealis fájdalom, epistaxis  <b>Nem ismert</b> Hypoxia	<b>Nem ismert</b> Hypoxia

Szervrendszer	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Stomatitis/mucositis, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom</p> <p><b>Gyakori</b> Dysphagia, szájüregi fájdalom</p> <p><b>Nem ismert</b> Neutropeniás colitis, gyulladás az anus területén, dyspepsia, proctitis, gastrointestinalis fájdalom, obstipatio</p>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Stomatitis/mucositis, hányinger</p> <p><b>Gyakori</b> Dysphagia, hasmenés, hányás, hasi fájdalom</p> <p><b>Nem ismert</b> Neutropeniás colitis</p>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	<p><b>Nem ismert</b> Venoocclusiv májbetegség, hepatomegalia, hepatotoxicitás</p>	<p><b>Nem ismert</b> Venoocclusiv májbetegség</p>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Pruritus</p> <p><b>Gyakori</b> Exfoliativ dermatitis, maculopapularis bőrkiütés, bőrkiütés, erythema, fájdalmas bőrterület, a bőr hyperpigmentációja<sup>b</sup>, alopecia</p> <p><b>Nem ismert</b> Bőrfekély, erythema multiforme, urticaria, bullosus dermatitis, acneszerű dermatitis, palmoplantaris erythrodysesthesia szindróma, pelenka dermatitis<sup>a</sup></p>	<p><b>Gyakori</b> Exfoliativ dermatitis, maculopapularis bőrkiütés, erythema</p>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<p><b>Nem ismert</b> Végtagfájdalom</p>	
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<p><b>Nem ismert</b> Akut vesekárosodás, veseelégtelenség, nem fertőzőes eredetű cystitis</p>	<p><b>Nem ismert</b> Akut vesekárosodás, veseelégtelenség</p>
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	<p><b>Nem ismert</b> Scrotalis erythema</p>	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	<p><b>Nagyon gyakori</b> Láz<sup>c</sup></p> <p><b>Nem ismert</b> Hidegrázás, fáradékonyság, fájdalom</p>	

Szervrendszer	Összes mellékhatás / gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások / gyakoriság
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	<p><b>Gyakori</b> Emelkedett transzaminázszintek (ALT/AST), emelkedett bilirubinszint</p> <p><b>Nem ismert</b> Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint</p>	<p><b>Gyakori</b> Emelkedett bilirubinszint</p> <p><b>Nem gyakori</b> Emelkedett transzaminázszintek (ALT/AST)</p> <p><b>Nem ismert</b> Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint</p>

\* A részleteket lásd az alábbi pontokban

<sup>a</sup> Egyéb forrásokból származó, treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követő esetjelentések (> 1)

<sup>b</sup> Bronz pigmentáció

<sup>c</sup> Neutropeniával nem társuló láz, ahol a neutropenia meghatározása:  $1,0 \times 10^9/l$  alatti ANC

#### *Kiválasztott mellékhatások ismertetése*

#### Fertőzések

A fertőzések összesített incidenciája 88 gyermekgyógyászati betegnél 11,4% (10/88) volt, tehát a felnőtteknél tapasztalhatóhoz hasonlóan tekinthető. A 12-17 éves gyermekgyógyászati korcsoportban (6/35 [17,1%]) magasabb volt a gyakoriság, mint a fiatalabb gyermekeknél (4/53 [7,5%]).

#### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Más vizsgálok öt esetben jelentettek treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követően kialakult második rosszindulatú daganatot (myelodysplasiás szindróma, akut lymphoblastos leukaemia, Ewing-sarcoma). Mind az öt gyermekgyógyászati beteg alloHSCT-t kapott primer immundeficiencia, vagyis már önmagában is a neoplasiák fokozott kockázatával járó betegség miatt.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A neutropenia medián időtartama (25%/75% percentilis) 21 nap (16, 26) volt a malignus betegségekben szenvedő gyermekgyógyászati betegekénél, és 24 nap (17, 26) a nem malignus betegségekben szenvedő gyermekgyógyászati betegekénél.

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Fertőző eredetű encephalitis kapcsán fellépett görcsrohamról számoltak be a 88 gyermekgyógyászati beteg egyikénél. Egy vizsgálok által kezdeményezett, primer immundeficienciákban szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatból származó jelentés négy olyan esetet sorol fel, amikor egyéb treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követően görcsrohamok léptek fel (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére (a részleteket lásd alább).

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet  
Postafiók 450  
H-1372 Budapest  
Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## 4.9 Túladagolás

A treoszulfán fő toxikus hatása az erőteljes myeloabláció és pancytopenia. Ezenkívül acidosis, cutan toxicitás, hányinger, hányás és gastritis léphet fel. Haemopoeticus őssejt-transzplantáció nélkül a treoszulfán ajánlott adagja túladagolást okozna. A treoszulfán túladagolásának specifikus antidotuma nem ismert. A haematológiai státuszt szorosan monitorozni kell, és amennyiben orvosilag indokolt, intenzív szupportív kezelést kell megkezdeni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, alkilálószer, ATC kód: L01AB02

#### Hatásmechanizmus

A treoszulfán egy olyan bifunkcionális alkilálószer prodrugja, amely a haemopoeticus prekursor sejtekre citotoxikus hatású. A treoszulfán egy mono-epoxid intermedierré és L-diepoxi-butánná történő spontán átalakulás útján válik aktív vegyületté (lásd 5.2 pont).

A képződő epoxid alkilálja a dezoxiribonukleinsav (DNS) nukleofil centrumait, és DNS-kereszt-kötéseket képes előidézni, amelyek vélhetően az őssejt-depletáló és antineopláziás hatásért felelősek.

#### Farmakodinámiás hatások

A treoszulfán széles körű antineopláziás és antileukaemiás hatást fejt ki. Ezt a hatást transzplantált egér és patkány lymphomák/leukaemiák, sarcomák és hepatomák, valamint humán tumor xenograftok, humán tumorbiopsziás minták és sejtvonalak esetében igazolták.

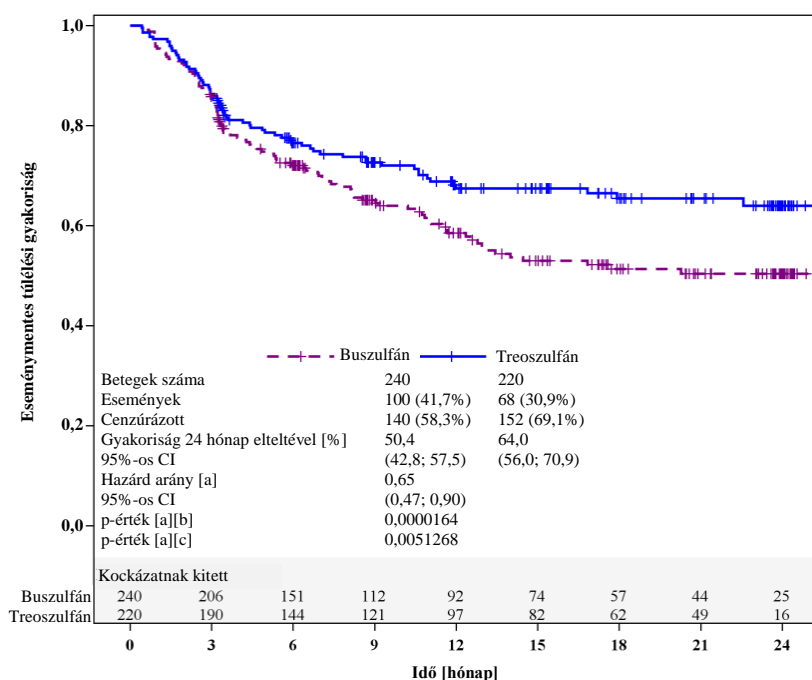
A treoszulfán immunosuppresszív hatásai a primitív és elkötelezett progenitor sejtekre, T- és NK-sejtekre gyakorolt toxikus hatásának, a primer és szekunder nyirokszervek cellularitását csökkentő hatásának, valamint a Graft-versus-Host betegség (*Graft-versus-Host disease*, GvHD) kialakulása előtt jelentkező, és a venoocclusiv betegség patogenezisében szerepet játszó „citokinvihart” megelőző hatásának tulajdoníthatók.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A pivotális III. fázisú vizsgálatban olyan, akut myeloid leukaemiában (AML) vagy myelodysplasiás szindrómában (MDS) szenvedő felnőtt beteget randomizáltak fludarabinnal kombinációban alkalmazott  $3 \times 10 \text{ g/m}^2$  treoszulfánnal (FT<sub>10</sub>; n = 220) vagy fludarabinnal kombinációban alkalmazott intravénás buszulfánnal (6,4 mg/kg-os összdózis) (FB2; n = 240) végzett, alloHSCT-t megelőző kondicionáló kezelésre, akiknél magasabb életkorukból ( $\geq 50$  év) vagy társbetegségeikből (haemopoeticus őssejt-transzplantációs komorbiditási index [HCT-CI] pontszáma  $> 2$ ) adódóan magasabb volt a szokásos kondicionáló kezelések kockázata. A betegek 64%-ánál állt fenn AML és 36%-ánál MDS. A betegek medián életkora 60 év volt (tartomány: 31-70 év); a betegek 25%-a volt 65 évesnél idősebb.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 2 éven túli eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS) volt. Eseményként határozták meg a betegség relapszusát, a graft-elégtelenséget, illetve a beteg halálát (amelyik előbb bekövetkezett). Statisztikailag igazolták az FT<sub>10</sub> terápiás protokoll non-inferioritását a referencia FB2 protokollal szemben (1. ábra).

1. ábra: Az eseménymentes túlélés becslése Kaplan-Meier módszerrel (teljes elemzési csoport)



<sup>a</sup> Cox-féle regressziós modellel korrekciót végeztek a donor típusára, mint faktorra, valamint a kockázati csoportra és a vizsgálóhelyre, mint rétegre.

<sup>b</sup> A treoszulfán buszulfánhoz viszonyított non-inferioritásának statisztikai próbájára vonatkozik.

<sup>c</sup> A treoszulfán buszulfánnal szembeni superioritásának statisztikai próbájára vonatkozik.

A 2 év elteltével tapasztalt EFS különféle előre meghatározott alcsoportokban (donor típus, kockázati csoport, betegség, korcsoport, HCT-CI pontszám, remissziós státusz a vizsgálatba való belépéskor, valamint ezen paraméterek különféle kombinációi) mindig a treoszulfán alapú kezelés előnyét mutatták (az FT<sub>10</sub> terápiás protokoll hazard aránya [hazard rate, HR] az FB2 protokollhoz képest < 1), egy kivétellel (MDS betegek I. kockázati csoportja; HR: 1,14 [95%-os CI: 0,48; 2,63]). A további eredmények az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat: A kezelés eredményei 24 hónap elteltével (teljes elemzési csoport)

Paraméter	Treoszulfán	Buszulfán	Hazard arány <sup>b</sup> (95%-os CI)	P-érték <sup>b</sup>
Betegek száma	220	240		
Teljes túlélés <sup>a</sup> ; % (95%-os CI)	71,3 (63,6; 77,6)	56,4 (48,4; 63,6)	0,61 (0,42; 0,88)	0,0082
A relapszus/progresszió kumulatív incidenciája; % (95%-os CI)	24,6 (17,8; 31,3)	23,3 (17,6; 29,0)	0,87 (0,59; 1,30)	0,5017
A transzplantációval összefüggő mortalitás kumulatív incidenciája; % (95%-os CI)	12,1 (8,1; 17,7)	28,2 (21,4; 36,5)	0,54 (0,32; 0,91)	0,0201

<sup>a</sup> Kaplan-Meier módszerrel becsült értékek; <sup>b</sup> Cox-féle regressziós modellel donor típusra, kockázati csoportra és vizsgálóhelyre korrigálva

A GvHD eredményei a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat: A GvHD kumulatív incidenciája (teljes elemzési csoport)

Paraméter	Treoszulfán	Buszulfán	P-érték
Betegek száma	220	240	
Akut GvHD, összes súlyossági fok; % (95%-os CI)	52,1 (45,5; 58,7)	58,8 (52,5; 65,0)	0,1276
Akut GvHD, III/IV. súlyossági fok; % (95%-os CI)	6,4 (3,2; 9,6)	9,6 (5,9; 13,3)	0,2099
Krónikus GvHD <sup>a</sup> ; % (95%-os CI)	60,1 (49,8; 70,3)	60,7 (53,1; 68,4)	0,5236
Kiterjedt krónikus GvHD <sup>a</sup> ; % (95%-os CI)	18,4 (12,0; 24,8)	26,1 (19,2; 33,1)	0,1099

<sup>a</sup> Az alloHSCT-t követő 2 év elteltéig

Nem malignus betegségekben (non-malignant disorder, NMD) szenvedő felnőtt betegeknél kevés információ áll rendelkezésre a treoszulfán alapú kondicionáló kezeléssel (FT<sub>14</sub>-protokoll ± tiotepa; lásd 4.2 pont). NMD-ben szenvedő felnőtt betegeknél a treoszulfán kondicionáló kezeléssel végzett alloHSCT fő javallatai a haemoglobinopathiák (pl. sarlósejtes betegség, thalassaemia major [TM]), a primer immunhiány, a haemophagocytás betegség, az immun diszregulációs zavar és a csontvelő-elégtelenség.

Egy vizsgálatban 31, NMD-ben szenvedő beteget kezeltek anti-thymocita globulinnal kiegészített FT<sub>14</sub>-protokollal. A betegek életkora 0,4 és 30,5 év között mozgott, és 29%-uknak volt 2 feletti HCT-CI pontszáma. A graft az összes betegnél megtapadt, a neutrophil granulocyták megtapadásáig eltelt idő mediánja 21 nap volt (tartomány: 12-46 nap). A két éves előrebetített teljes túlélés 90% volt. A betegség tekintetében teljes választ a klinikai tünetek és laborvizsgálatok alapján mérve 28 betegnél (90%) figyeltek meg (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Egy olasz munkacsoport 60, TM-ban szenvedő beteget (életkor tartomány: 1-37 év; köztük 12 felnőtt) kezelt tiotepával kiegészített FT<sub>14</sub>-protokollal. Az összes betegnél megtapadt a graft egy beteg kivételével, aki a +11. napon meghalt. A neutrophil- és thrombocytaszám rendeződéséig eltelt idő mediánja 20 nap volt. Az 5 éves összesített túlélési valószínűség 36 hónapos medián követési idő (tartomány: 4-73 hónap) mellett 93% volt (95%-os CI: 83-97%). A kimenetel tekintetében nem figyeltek meg különbséget a gyermekek és a felnőttek között (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

A felnőtt betegeknél alkalmazott treoszulfán alapú (n = 16) versus buszulfán alapú (n = 81) kondicionáló kezelés retrospektív összehasonlítása meglehetősen hasonló túlélési arányokat mutatott (70,3 ± 15,1% vs. 69,3 ± 5,5%), míg az akut GvHD kockázata alacsonyabb volt a treoszulfán-csoportban (esélyhányados: 0,28; 95%-os CI: 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

### Gyermekek és serdülők

A treoszulfán alapú kondicionáló kezelés hatását és biztonságosságát akut lymphoblastos leukaemiában (ALL), AML-ben, MDS-ben, illetve juvenilis myelomonocytás leukaemiában (JMML) szenvedő betegek 70 fős csoportjában értékelték, akik treoszulfánnal és fludarabinnal végzett kondicionáló kezelést kaptak tiotepával kiegészítve (n = 65) vagy tiotepa nélkül (n = 5) (lásd 4.2 pont). Összesen 37 beteg (52,9%) volt 12 évesnél fiatalabb.

Egyetlen betegnél sem tapasztaltak primer graftelégtelenséget, de egy ALL-ban szenvedő betegnél szekunder graftelégtelenséget észleltek. A teljes donor típusú kimérizmus incidenciája a +28. napi viziten 94,2% (90%-os CI: 87,2-98,0%), a +100. napi viziten 91,3% (90%-os CI: 83,6-96,1%), a 12. havi viziten pedig 91,2% (90%-os CI: 82,4-96,5%) volt.

Az összesített túlélés 12 hónap elteltével 91,4% (90%-os CI: 83,9-95,5%) volt. A 70 beteg közül összesen 7 beteg (10,0%) halt meg, két beteg relapszus/progresszió miatt, három beteg a transzplantációval összefüggő okok, két további beteg pedig egyéb okok miatt. A +100. napig a

HSCT-t követő, transzplantációval összefüggő mortalitás hiánya (elsődleges végpont) 98,6% (90%-os CI: 93,4–99,7%) volt, mivel a 70 beteg közül egy beteg a transzplantációval/kezeléssel összefüggő okból a HSCT-t követő +100. nap előtt elhalálozott. A transzplantációval összefüggő mortalitás 12 hónap elteltével 2,9% (90%-os CI: 0,9-8,9%) volt. Tizenegy betegnél észleltek relapszust/progressziót. A relapszus/progresszió kumulatív incidenciája +12 hónap elteltével 15,7% (90%-os CI: 8,6-22,9%).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a treoszulfán alapú kondicionáló kezelés vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően nem malignus betegségekben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A treoszulfán prodrug, amely fiziológiás körülmények között (pH 7,4; 37°C) spontán, 2,2 órás felezési idővel alakul át monoepoxid intermedierré és L-diepoxibutánná.

### Felszívódás

Intravénás beadása után az infúzió időtartamának végére éri el csúcskoncentrációját a plazmában. Felnőtt betegeknél a maximális plazmakoncentráció (átlag ± SD) 10, 12, illetve 14 g/m<sup>2</sup> treoszulfán 2 órás intravénás infúzióban történt beadása után rendre 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml és 494 ± 126 µg/ml volt.

### Eloszlás

A treoszulfán gyorsan eloszlik a szervezetben, ugyanakkor penetrációja a vér-agy gáton keresztül meglehetősen korlátozott (lásd 5.3 pont). Az eloszlási térfogat felnőtteknél körülbelül 20-30 liter. Az ajánlott kezelés, vagyis a három, egymást követően napon történő napi alkalmazás mellett dózisakkumulációt nem figyeltek meg.

A treoszulfán plazmafehérjékhez nem kötődik.

### Biotranszformáció

Fiziológiás körülmények között (pH 7,4; 37°C-os hőmérséklet), a farmakológiailag inaktív treoszulfán spontán (nem enzimatis úton) átalakul aktív monoepoxid intermedierré (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxibután-3,4-diol-4-metánszulfonát), majd végül L-diepoxibutánná (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxibután).

Legfeljebb 100 µM-os koncentrációkban a treoszulfán nem gyakorol egyértelmű hatást a CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D6, illetve -3A4 enzimek aktivitására *in vitro*. Ezért nem valószínű, hogy a treoszulfán *in vivo* részt venne potenciális CYP450-mediált interakciókban, vagy hozzájárulna azokhoz.

### Elimináció

A treoszulfán plazmakoncentrációja exponenciálisan csökken, és legjobban két kompartmentes modellel írható le, amelyben elsőrendű eliminációs kinetikát mutat.

Az intravénásan beadott treoszulfán (legfeljebb 47 g/m<sup>2</sup>) terminális felezési ideje (T<sub>1/2β</sub>) körülbelül 2 óra. A treoszulfán-dózis körülbelül 25-40%-a választódik ki változatlan formában a vizeletbe 24 órán belül, ennek közel 90%-a beadást követő első 6 órában.

### Linearitás/nem-linearitás

A görbe alatti terület (*area under the curve*, AUC<sub>0-∞</sub>) vs. treoszulfán-dózis regressziós elemzése lineáris összefüggést mutatott.



## Vese- és májkárosodás

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a treoszulfánnal, mivel ilyen betegeknél alloHSCT általában nem végezhető. A treoszulfánnak körülbelül 25-40%-a választódik ki a vizeletbe, ugyanakkor a treoszulfán veseműködésre vagy renalis clearance-re gyakorolt hatását nem figyelték meg.

## Gyermekek és serdülők

Alacsony testfelületű kisgyermek és csecsemők esetében a dózis egyszerűen a testfelület alapján történő hagyományos számítása jelentősen magasabb expozíciót (AUC) eredményez, mint serdülőknél vagy felnőtteknél. Ezért gyermekgyógyászati betegeknél a treoszulfán adagolását a testfelületnek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

A treoszulfán átlagos látszólagos terminális felezési ideje a különböző korcsoportok között hasonló volt, az 1,3 és 1,6 óra közötti tartományban mozgott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A treoszulfán alkiláló hatásmechanizmusa miatt karcinogén hatással rendelkező genotoxikus vegyületként jellemezhető. A treoszulfánnal specifikus reprodukív és fejlődéstudicitási vizsgálatokat állatoknál nem végeztek. Patkányoknál végzett krónikus toxicitási vizsgálatokban azonban a spermatogenesisre és a petefészek működésére gyakorolt jelentős hatást észleltek. A publikált szakirodalmi adatok hím és nőstény egereknél a treoszulfán gonádokra gyakorolt toxikus hatásáról számolnak be a prepubertas és a pubertas időszakában.

Egerek és patkányok L-diepoxybutánnal (a treoszulfánból alkilálással keletkező vegyület) végzett kezeléséről publikált adatok a termékenységre, a méh és az ovarium fejlődésére, valamint a spermiumok képződésére gyakorolt káros hatást mutattak.

## Juvenilis állatokkal végzett vizsgálatok

Juvenilis patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a treoszulfán a testi fejlődés enyhe késését idézte elő, valamint nőstényeknél késleltette a hüvelynyílás kialakulásának időpontját. Patkányoknál a treoszulfán nagyon kismértékű penetrációja volt megfigyelhető a vér-agy-gáton keresztül. Az agyi szövetekben a treoszulfán-koncentráció 95-98%-kal alacsonyabb volt a plazmában mérhető koncentrációnál. Ugyanakkor juvenilis patkányok agyszövetében körülbelül 3-szor magasabb expozíciót észleltek, mint fiatal kifejlett egyedeknél.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

5 év

#### Elkészített oldatos infúzió

4,5 mg/ml (0,45%) koncentrációjú nátrium-klorid oldattal végzett feloldást követően 25°C-on tárolva 3 napon át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás módja eleve kizárja a mikrobiális kontamináció kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős. Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) nem tárolható, mivel ez kicsapódást okozhat.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

##### Trecondi 1 g por oldatos infúzióhoz

1 g treoszulfánt tartalmazó, színtelen I. típusú üvegből készült, gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárt injekciós üveg.

##### Trecondi 5 g por oldatos infúzióhoz

5 g treoszulfánt tartalmazó, színtelen I. típusú üvegből készült, gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárt injekciós üveg.

A Trecondi 1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Mint minden citosztatikum esetében, a treoszulfánnal végzett munka során is megfelelő óvintézkedésekről kell gondoskodni.

A gyógyszert képzett személyzetnek kell feloldania. A treoszulfán kezelésekor a készítmény belégzését, bőrre kerülését, illetve nyálkahártyára kerülését el kell kerülni (megfelelő egyszer használatos védőkesztyű, -szemüveg, -köpeny és maszk használata javasolt). A szennyezett testrészeket vízzel és szappannal alaposan le kell mosni, a szemet pedig 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldattal kell kiöblíteni. Amennyiben lehetséges, folyadékokkal szemben impermeábilis, abszorbens eldobható fóliával ellátott speciális, lamináris áramlású biztonsági fülkében javasolt dolgozni. A citotoxikus gyógyszer feloldásához használt eszközök (fecskendők, tűk stb.) megsemmisítését megfelelő gondossággal, és az óvintézkedések betartásával kell végezni. Minden fecskendőn és szereléken Luer-záras csatlakozókat kell használni. A nyomás csökkentése és az aeroszol-képződés minimalizálása érdekében nagy kaliberű tűk használata javasolt. Az aeroszol-képződés szellőztető tű használatával is csökkenthető.

A személyzet terhes tagjai nem dolgozhatnak citosztatikumokkal.

A treoszulfán feloldására vonatkozó utasítások:

1. A treoszulfánt az eredeti üveg tartályában kell feloldani. Az elkészített treoszulfán oldatok összeönthetők üvegből készült nagyobb injekciós üvegbe, PVC zsákba vagy PE zsákba.
2. Az oldhatósági problémák elkerülése érdekében az oldószert, vagyis a 4,5 mg/ml (0,45%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatot fel kell melegíteni (legfeljebb) 25 °C-30 °C-ra, például vízfürdő használatával.
3. Óvatos rázással el kell távolítani a treoszulfán port az injekciós üveg belső felületéről. Ez a lépés nagyon fontos, mivel a felszínhez tapadt por megnedvesedése szemcsék keletkezését eredményezi. Ha ez történik, erősen rázza az injekciós üveget a szemcsék ismételt feloldásához.
4. Oldja fel az 1 g treoszulfánt tartalmazó Trecondi injekciós üvegek mindegyikének tartalmát 20 ml előmelegített (legfeljebb 30°C-os), 4,5 mg/ml (0,45%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatban, rázást alkalmazva.

Oldja fel az 5 g treoszulfánt tartalmazó Trecondi injekciós üvegek mindegyikét 100 ml előmelegített (legfeljebb 30°C-os) 4,5 mg/ml (0,45%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatban rázást alkalmazva.

A 4,5 mg/ml (0,45%) koncentrációjú nátrium-klorid oldat előállítható 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldat és injekcióhoz való víz egyenlő mennyiségének összekeverésével.

Az elkészített oldat 50 mg treoszulfánt tartalmaz milliliterenként, tiszta és színtelen. Nem szabad felhasználni olyan oldatot, amely kicsapódás bármilyen jelét mutatja.

A treoszulfán mutagén és karcinogén hatású. A gyógyszer maradékait, valamint a feloldáshoz és a beadáshoz felhasznált valamennyi anyagot az antineopláziás szerekre vonatkozó standard eljárásoknak megfelelően, a veszélyes hulladékok megsemmisítésére vonatkozó, aktuálisan érvényes jogszabályokat figyelembe véve kell megsemmisíteni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 db injekciós üveg)  
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 db injekciós üveg)  
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 db injekciós üveg)  
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 db injekciós üveg)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2022. július

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.