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 treoszulfán port tartalmaz injekciós üvegenként.

Trecondi 5 g por oldatos infúzióhoz
5 g treoszulfán port 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 felnőtt betegeknél, valamint malignus és nem 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 dózis és az adagolás rendje:

- 10 g/testfelület m² treoszulfán naponta, két órás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (–4., –3., –2. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 30 g/m²;
- 30 mg/testfelület m² fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző négy, egymást követő napon (–6., –5., –4., –3., –2. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m²;
- A treoszulfánt a –4., –3., –2. Napon, a fludarabin előtt kell beadni (FT_{10} terápiás protokoll).

Nem malignus betegségben szenvedő felnőttek

A treoszulfánt fludarabinnal kombinációban, tiotepával vagy anélkül kell adni.

Az ajánlott dózis és az adagolás rendje:

- 14 g/testfelület m² treoszulfán naponta, két órás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (–6. nap, –5. nap, –4. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 42 g/m²;
- 30 mg/testfelület m² fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző négy, egymást követő napon (–7., –6., –5., –4., –3. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m²;
- A treoszulfánt a –6., –5., –4. napon a fludarabin előtt kell beadni (FT_{14} terápiás protokoll).
- 5 mg/ttkg tiotepa naponta kétszer, két 2–4 órás intravénás infúzióban, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző, –2. napon beadva.

Különleges betegcsoportok*1 hónaposnál idősebb gyermekek és serdülők*

A treoszulfátot fludarabinnal kombinációban, tiotepával együtt (intenzifikált terápiás protokoll; $FT_{10\text{-}14}$TT terápiás protokoll) vagy tiotepa nélkül ($FT_{10\text{-}14}$ terápiás protokoll) kell beadni.
Az ajánlott dózis és az adagolás rendje:

- 10–14 g/testfelület m² treoszulfán naponta, kétórás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző három, egymást követő napon (–6., –5., –4. nap) beadva. A treoszulfán összdózisa 30–42 g/m²;
  A treoszulfán dózisát a beteg testfelülete alapján, a következők szerint kell meghatározni (lásd 5.2 pont):

Testfelület (m²)	**Treoszulfán-dózis (g/m²)**
< 0,4	10,0
≥ 0,4-től < 0,9-ig	12,0
≥ 0,9	14,0

- 30 mg/testfelület m² fludarabin naponta, 0,5 órás intravénás infúzió formájában, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző öt, egymást követő napon (–7., –6., –5., –4., –3. nap) beadva. A fludarabin összdózisa 150 mg/m²;
- A treoszulfánt a fludarabin előtt kell beadni;
- Tiotepa (intenzifikált terápiás protokoll, 5 mg/ttkg naponta kétszer) két 2–4 órás intravénás infúzióban, az őssejtinfúziót (0. nap) megelőző, –2. napon beadva.

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

Idősek

Az idős populáció egyik alcsoportjában sem szükséges dózismódosítás.

Vese- és májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

A treoszulfán intravénásan alkalmazandó, kétórás 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 vérsejtszámok 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 20–22 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 vörösvértestpótlást 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, barrierprotektív 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 tanácsadáson 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 (≤ 4 hónapos) csecsemőknél fludarabinnal vagy ciklofoszfamiddal 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.

Pelenkadermatitis

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

Extravasatio

A treoszulfán irritáló hatásúnak 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 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Nagy dózisú kemoterápia során nem figyeltek meg gyógyszerkölcsönhatást a treoszulfánnal.

Kiterjedt *in vitro* vizsgálatok alapján a magas plazmakoncentrációjú treoszulfán és a CYP3A4-, CYP2C19- vagy P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrátok közötti interakciók lehetősége nem zárható ki teljes mértékben. A fiziológiai farmakokinetikai modellezés gyenge (AUC-arány ≥ 1,25 és < 2) és közepes (AUC-arány ≥ 2 és < 5) interakciót valószínűsít a CYP3A4 esetében, gyenge interakciót a CYP2C19 esetében, és elhanyagolható (AUC-arány < 1,25) interakciót a P-gp esetében. Ezért olyan, szűk terápiás indexű gyógyszerek (pl. digoxin), amelyek a CYP3A4 vagy a CYP2C19 szubsztrátjai, a treoszulfán-kezelés ideje alatt nem adhatók.
Figyelembe véve az összes kezelés időzítését és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek saját farmakokinetikai tulajdonságait (pl. féléletidő), az interakciós potenciál a „nincs interakció” (AUC-arány < 1,25) értékre csökkenthető, ha az összes párhuzamosan alkalmazott gyógyszert a treoszulfán kétórás intravénás infúziója előtt 2 órával vagy utána 8 órával alkalmazzák.

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 reproduktív 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 (lásd 4.4 pont). 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: összes fertőzés (10,1%/11,6%), gastrointestinalis tünetek (hányinger [38,0%/26,4%], stomatitis [36,4%/66,1%], hányás [22,5%/42,1%], hasmenés [14,4%/33,1%], hasi fájdalom [9,6%/17,4%]), fáradékonyság (14,4%/1,7%), hepatotoxicitás (0,3%/26,4%), lázas neutropenia (10,1%/1,7%), csökkent étvágy (8,0%/0,8%), maculopapularis bőrkiütés (5,2%/7,4%), pruritus (2,8%/10,7%), alopecia (1,5%/9,9%), láz (4,1%/13,2%), oedema (6,2%/0,8%), bőrkiütés (0,7%/5,8%), valamint emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (GPT vagy ALAT [4,9%/10,7%]), glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (GOT vagy ASAT [4,1%/6,6%]) és bilirubinszint (17,1%/6,6%).

Felnőttek

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban ismertetett mellékhatások gyakorisági adatai 5 (összesen 613 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 m² dózistartományban, 3 egymást követő napon alkalmazták.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban olvasható szervrendszer és gyakoriság szerint: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100–< 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000–< 1/100), ritka (≥ 1/10 000–< 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság 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*	**Gyakori** Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás), sepsis[a] **Nem ismert** Septicus shock[c]	**Gyakori** Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás), sepsis[a] **Nem ismert** Septicus shock[c]
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	**Nem ismert** A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat	**Nem ismert** A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	**Nagyon gyakori** Myelosuppressio, pancytopenia, lázas neutropenia	**Nagyon gyakori** Myelosuppressio, pancytopenia, lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	**Gyakori** Túlérzékenység	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	**Gyakori** Csökkent étvágy **Nem gyakori** Csökkent glükóztolerancia, beleértve a hyperglykaemiát és hypoglykaemiát **Nem ismert** Acidosis[b]	**Gyakori** Csökkent étvágy **Nem gyakori** Csökkent glükóztolerancia, beleértve a hyperglykaemiát és hypoglykaemiát **Nem ismert** Acidosis[b]
Pszichiátriai kórképek	**Gyakori** Insomnia **Nem gyakori** Zavart állapot	**Nem ismert** Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	**Gyakori** Fejfájás, szédülés **Nem gyakori** Intracranialis vérzés, perifériás szenzoros neuropathia **Nem ismert** Encephalopathia, extrapyramidalis zavar, syncope, paraesthesia	**Nem gyakori** Fejfájás **Nem ismert** Encephalopathia, intracranialis vérzés, syncope, perifériás szenzoros neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	**Nem ismert** Szemszárazság	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	**Nem gyakori** Vertigo	

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

Szervrendszeri kategória	Összes mellékhatás/gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások/gyakoriság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	**Gyakori** Maculopapularis bőrkiütés, purpura, erythema, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, pruritus, alopecia **Nem gyakori** Erythema multiforme, acneszerű dermatitis, bőrkiütés, száraz bőr **Nem ismert** Bőrnekrózis vagy -fekély, dermatitis, a bőr hyperpigmentatiója[d]	**Nem gyakori** Maculopapularis bőrkiütés **Nem ismert** Bőrnekrózis, purpura, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	**Gyakori** Végtagfájdalom, hátfájás, csontfájdalom, arthralgia **Nem gyakori** Myalgia	**Nem ismert** Végtagfájdalom, csontfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	**Gyakori** Akut vesekárosodás, haematuria **Nem gyakori** Húgyúti fájdalom **Nem ismert** Veseelégtelenség, haemorrhagiás cystitis[c], dysuria	**Nem gyakori** Akut vesekárosodás **Nem ismert** Haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	**Nagyon gyakori** Astheniás állapot (fáradékonyság, asthenia, levertség) **Gyakori** Oedema, láz[e], hidegrázás **Nem gyakori** Nem szív eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom	**Gyakori** Fáradtság **Nem ismert** Nem szív eredetű mellkasi fájdalom, láz[e]

Szervrendszeri kategória	Összes mellékhatás/gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások/gyakoriság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	**Nagyon gyakori** A vér emelkedett bilirubinszintje **Gyakori** Emelkedett transzaminázszintek (GPT/GOT), emelkedett γGT-szint, emelkedett C-reaktív proteinszint, testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés **Nem gyakori** A vér emelkedett alkalikus foszfatázszintje **Nem ismert** Emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH) szint a vérben	**Gyakori** A vér emelkedett bilirubinszintje, emelkedett transzaminázszintek (GPT/GOT), emelkedett γGT-szint **Nem gyakori** Emelkedett C-reaktív protein szint **Nem ismert** A vér emelkedett alkalikus foszfatázszintje

* A részleteket lásd az alábbi pontokban

[a] Klinikailag vagy mikrobiológiailag dokumentált, 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropeniával járó fertőzés (abszolút neutrophilszám [ANC] < $1{,}0\times10^9$/l) és sepsis

[b] Az acidosis a treoszulfán plazmában történő aktivációja/hasítása útján felszabaduló metánszulfonsav következménye lehet

[c] Egyéb forrásokból származó, treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követő esetjelentések (> 2)

[d] Bronz pigmentáció

[e] Neutropeniával nem társuló láz, ahol a neutropenia meghatározása: $1{,}0\times10^9$/l alatti ANC

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Az összes fertőzés

A fertőzések összesített előfordulási gyakorisága 10,1% (62/613) volt. Ebbe beletartozik a bakteriális, vírusos és gombás fertőzések (50/613; 8,1%), valamint az összes szepszis (12/613; 2%) előfordulási gyakorisága is. A fertőzések leggyakoribb típusa a tüdőfertőzés volt (10/62 [16,1%]). A kórokozók közé baktériumok (pl. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), vírusok (pl. cytomegalovirus [CMV], Epstein–Barr-vírus [EBV]), valamint gombák (pl. candida) tartoztak. Az összes szepszis magába foglalja a szepszist (9/613; 1,5%), a staphylococcalis szepszist (2/613; 0,3%) és az enterococcalis szepszist (1/613; 0,2%). A fertőzések előfordulási gyakorisága azoknál a betegeknél volt a legalacsonyabb (8,1%), akiket a –4. naptól a –2. napig adott napi 10 g/m²-es treoszulfán adagolási rend szerint kezeltek.

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

A 613 felnőtt beteg közül egynél (0,2%) alakult ki második rosszindulatú daganat (emlőrák). Más vizsgálók 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 613 felnőtt beteg közül 62-nél (10,1%) figyeltek meg eltéréseket. A leggyakoribb reakció a lázas neutropenia volt (10,1%). A legalacsonyabb incidenciát (4,4%) a –4. naptól a –2. napig alkalmazott napi 10 g/m²-es adagolási rend mellett észlelték.
A neutropenia medián időtartama (25%/75% percentilis) 14 (12, 20) nap volt a 10 g/m²-es, és 17,5 (14, 21) nap a 14 g/m²-es treoszulfán-dózis mellett.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Szívbetegségeket 21 betegnél (3,4%) figyeltek meg. A leggyakoribb mellékhatások a szívritmuszavarok voltak, például pitvarfibrilláció (1,0%), sinus tachycardia (0,8%), supraventricularis tachycardia (0,3%) és kamrai extrasystole (0,3%). Elszigetelt esetekben szívmegállás, szívelégtelenség és myocardialis infarctus lépett fel. A szívbetegségek legalacsonyabb incidenciáját (2,6%) a –4. naptól a –2. napig alkalmazott napi 10 g/m²-es adagolási rend mellett észlelték.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gastrointestinalis tüneteket 379 betegnél (61,8%) figyeltek meg. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hányinger (38,0%), stomatitis (36,4%), hányás (22,5%), hasmenés (14,4%) és hasi fájdalom (9,6%). Ezeket a mellékhatásokat a –4. naptól a –2. napig alkalmazott napi 10 g/m²-es adagolási rend mellett figyelték meg a legalacsonyabb gyakoriságokkal (sorrendben 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% és 6,7%).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A venoocclusiv májbetegség (veno-occlusive liver disease, VOD) összesített incidenciája 0,8% (5/613) volt. VOD csak a treoszulfán napi 14 g/m²-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 121 beteg bevonásával; a medián életkor 7 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 m² dózistartományban, három, egymást követő napon alkalmazták.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban olvasható szervrendszer és gyakoriság szerint: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100–< 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000–< 1/100), ritka (≥ 1/10 000–< 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság 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**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	**Nagyon gyakori** Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás)	**Gyakori** Fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	**Nem ismert** A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat[a]	**Nem ismert** A kezeléssel összefüggő második rosszindulatú daganat[a]

Szervrendszer	Összes mellékhatás/gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások/gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	**Nagyon gyakori** Myelosuppressio, pancytopenia **Nem ismert** Lázas neutropenia	**Nagyon gyakori** Myelosuppressio, pancytopenia **Nem ismert** Lázas neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	**Nem ismert** Alkalosis, elektrolitegyensúly-zavar, hypomagnesaemia, csökkent étvágy	**Nem ismert** Alkalosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	**Gyakori** Fejfájás **Nem ismert** Görcsroham, paraesthesia	**Nem ismert** Paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	**Nem ismert** Conjunctiva vérzés, szemszárazság	
Érbetegségek és tünetek	**Nem ismert** Kapillárisszivárgás-szindróma, hypertonia, hypotonia	**Nem ismert** Kapillárisszivárgás-szindróma, hypertonia, hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	**Gyakori** Oropharyngealis fájdalom, epistaxis **Nem ismert** Hypoxia, köhögés	**Nem ismert** Hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	**Nagyon gyakori** Stomatitis/mucositis, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom **Gyakori** Dysphagia, gyulladás az anus területén, szájüregi fájdalom **Nem ismert** Neutropeniás colitis, dyspepsia, proctitis, ínyfájdalom, nyelőcső-fájdalom, obstipatio	**Nagyon gyakori** Stomatitis/mucositis **Gyakori** Dysphagia, hasmenés, hányinger, hányás **Nem ismert** Neutropeniás colitis, hasi fájdalom, nyelőcső-fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	**Nagyon gyakori** Hepatotoxicitás **Nem ismert** Venoocclusiv májbetegség, hepatomegalia	

Szervrendszer	Összes mellékhatás/gyakoriság	3-4. súlyossági fokú mellékhatások/gyakoriság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	**Nagyon gyakori** Pruritus, alopecia **Gyakori** Exfoliativ dermatitis, maculopapularis bőrkiütés, bőrkiütés, urticaria, erythema, fájdalmas bőrterület, a bőr hyperpigmentatiója[b] **Nem ismert** Bőrfekély, erythema multiforme, bullosus dermatitis, acneszerű dermatitis, palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma, pelenka dermatitis[a]	**Gyakori** Exfoliativ dermatitis, maculopapularis bőrkiütés **Nem ismert** Erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	**Nem ismert** Végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	**Nem ismert** Akut vesekárosodás, veseelégtelenség, nem fertőzéses eredetű cystitis, haematuria	**Nem ismert** Akut vesekárosodás, veseelégtelenség, nem fertőzéses eredetű cystitis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	**Nem ismert** Scrotalis erythema, péniszfájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	**Nagyon gyakori** Láz[c] **Gyakori** Hidegrázás **Nem ismert** Arcoedema, fáradékonyság, fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	**Nagyon gyakori** Emelkedett GPT **Gyakori** Emelkedett GOT, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett C-reaktív protein-szint **Nem ismert** Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	**Gyakori** Emelkedett GPT, emelkedett bilirubinszint a vérben **Nem ismert** Emelkedett GOT, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint, emelkedett C-reaktív protein-szint

* A részleteket lásd az alábbi pontokban

[a] Egyéb forrásokból származó, treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követő esetjelentések (> 1)

[b] Bronz pigmentáció

[c] Neutropeniával nem társuló láz, ahol a neutropenia meghatározása: $1{,}0\times10^9$/l alatti ANC

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Fertőzések

A fertőzések összesített incidenciája 121 gyermekgyógyászati betegnél 11,6% (14/121) volt, tehát a felnőtteknél tapasztalthoz hasonlónak tekinthető. A 12–17 éves gyermekgyógyászati korcsoportban (6/39 [15,4%]) magasabb volt a gyakoriság, mint a fiatalabb gyermekeknél (7/59 [11,9%]).

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

Egy esetben egy gyermeknél jelentettek sarlósejtes betegségre alkalmazott treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követően kb. 12 hónappal kialakult második rosszindulatú daganatot (myelodysplasiás szindróma).
Más vizsgálók hat esetben jelentettek treoszulfán alapú kondicionáló kezelést követően kialakult második rosszindulatú daganatot. Öt gyermekgyógyászati beteg alloHSCT-t kapott primer immundeficiencia, vagyis már önmagában is a neoplasiák fokozott kockázatával járó betegség miatt. Myelodysplasiás szindróma, akut lymphoblastos leukaemia és Ewing-sarcoma alakult ki náluk. Egy haemophagocytás lymphohistiocytosisban szenvedő betegnél másodlagos juvenilis krónikus myeloid leukaemia alakult ki.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A neutropenia medián időtartama (25%/75% percentilis) 22 nap (17, 26) volt a malignus betegségekben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, és 20 nap (15, 25) a nem malignus betegségekben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Fertőző eredetű encephalitis kapcsán fellépett görcsrohamról számoltak be a 121 gyermekgyógyászati beteg egyikénél. Egy vizsgáló által kezdeményezett, primer immundeficienciákban szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatból származó jelentés öt 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).

Nemzeti Népegészségügyi és
Gyógyszerészeti Központ
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu
elektronikus bejelentő form: https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/
e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

4.9 Túladagolás

A treoszulfán fő toxikus hatása az erőteljes myeloablatio és pancytopenia. Ezenkívül acidosis, cutan toxicitás, hányinger, hányás és gastritis léphet fel. Haemopoeticus őssejt-transzplantáció nélkül a treoszulfán ajánlott dózisa 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, alkiláló szerek, ATC-kód: L01AB02

Hatásmechanizmus

A treoszulfán egy olyan bifunkcionális alkiláló szer prodrugja, amely a haemopoeticus prekurzor sejtekre citotoxikus hatású. A treoszulfán egy mono-epoxid intermedierré és L-diepoxibutánná történő spontán átalakulás útján válik aktív vegyületté (lásd 5.2 pont).
A képződő epoxid alkilálja a dezoxiribonukleinsav (DNS) nukleofil centrumait, és DNS-keresztkötéseket képes előidézni, amelyek vélhetően az őssejt-depletáló és antineopláziás hatásért felelősek.

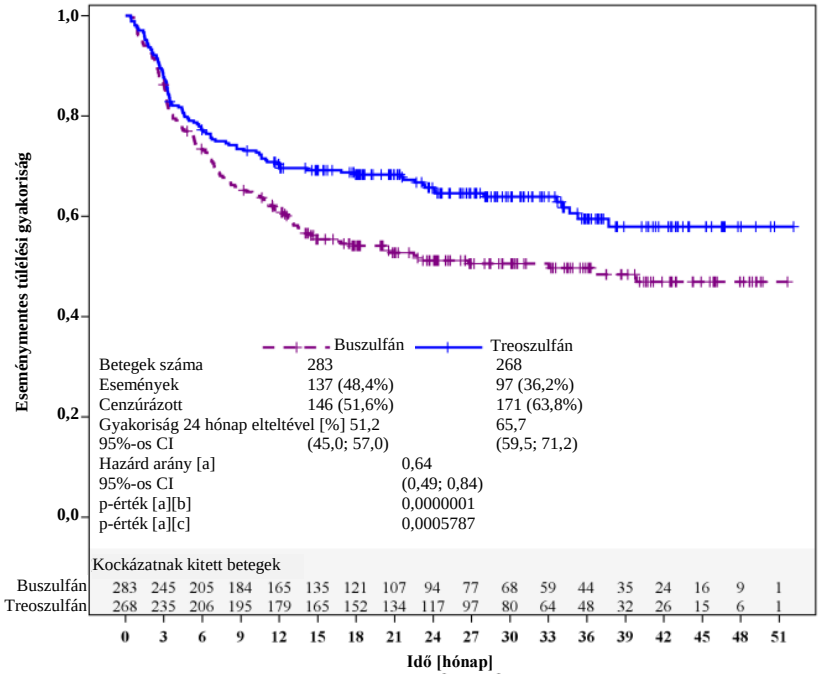
Farmakodinámiás hatások

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 immunszuppresszív 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 betegeket randomizáltak fludarabinnal kombinációban alkalmazott 3×10 g/m² treoszulfánnal (FT_{10}; n=268) vagy fludarabinnal kombinációban alkalmazott intravénás buszulfánnal (6,4 mg/ttkg-os összdózis) (FB2; n=283) végzett, alloHSCT-t megelőző kondicionáló kezelésre, akiknél magasabb életkorukból (≥ 50 év) vagy társbetegségeikből (haemopoeticus őssejt-transzlantációs 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_{10} terápiás protokoll non-inferioritását a referencia FB2 protokollal szemben. A 0,0005787-es p-érték a treoszulfán buszulfánnal szembeni szuperioritását jelzi (1. ábra).

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



[a] Cox-féle regressziós modellel korrekciót végeztek a donor típusára, mint faktorra, valamint a kockázati csoportra és a vizsgálóhelyre, mint rétegre.
[b] A treoszulfán buszulfánhoz viszonyított non-inferioritásának statisztikai próbájára vonatkozik.
[c] A treoszulfán buszulfánnal szembeni szuperioritásának 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_{10} terápiás protokoll hazárd aránya [*hazard rate*, HR] az FB2 protokollhoz képest < 1), egy kivétellel (egyező rokon donorral rendelkező [matched, related donor, MRD] betegek II. kockázati csoportja; HR: 1,18 [95%-os CI: 0,61; 2,26]).
A további eredmények az 1. táblázatban láthatók.

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

Paraméter	**Treoszulfán**	**Buszulfán**	**Hazárd arány[b] (95%-os CI)**	**P-érték[b]**
Betegek száma	268	283		
Teljes túlélés[a]; % (95%-os CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
A relapszus/progresszió kumulatív incidenciája; % (95%-os CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
A transzplantációval összefüggő mortalitás kumulatív incidenciája; % (95%-os CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
[a] Kaplan–Meier-módszerrel becsült értékek; [b] 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	268	283	
Akut GvHD, összes súlyossági fok; % (95%-os CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akut GvHD, III/IV. súlyossági fok; % (95%-os CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Krónikus GvHD[a]; % (95%-os CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Kiterjedt krónikus GvHD[a]; % (95%-os CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
[a] Az alloHSCT-t követő 2 év eltelteltéig			

Nem malignus betegségekben (non-malignant disorder, NMD) szenvedő felnőtt betegeknél kevés információ áll rendelkezésre a treoszulfán alapú kondicionáló kezelésről (FT_{14}-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-thymocyta globulinnal kiegészített FT_{14}-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 előrevetített 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 (életkortartomány: 1–37 év; köztük 12 felnőtt) kezelt tiotepával kiegészített FT_{14}-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).

<u>Gyermekek és serdülők</u>

A treoszulfán alapú kondicionáló kezelés hatásosságát 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). A treoszulfán dózisát a beteg BSA-ja alapján módosították, és 10, 12 vagy 14 g/testfelszín-m² dózist adtak be naponta egy kétórás intravénás infúzió formájában az őssejtbeadás (0. nap) előtti –6., –5. és –4. napon. Összesen 37 beteg (52,9%) volt 12 évesnél fiatalabb.

Egyetlen betegnél sem tapasztaltak primer graftelégtelenséget, de egy ALL-ben szenvedő betegnél szekunder graftelégtelenséget észleltek. A teljes donor típusú kimérizmus indicenciája 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 24 hónap elteltével 85,7% (90%-os CI: 77,1–91,2%) volt. A 70 beteg közül összesen 12 beteg (17,1%) halt meg, 8 beteg relapszus/progresszió miatt, és 4 beteg a transzplantációval összefüggő okok miatt. A +100. napig a HSCT-t követő, transzplantációval összefüggő mortalitás hiánya (elsődleges végpont) 98,6% (90%-os CI: 93,4–99,9%) volt. Egy transzplantációval/kezeléssel összefüggő halálesetet észleltek a HSCT-t követő +100. nap előtt. A transzplantációval összefüggő mortalitás 24 hónap elteltével 4,6% (90%-os CI: 1,8–11,4%) volt. Tizenhat betegnél észleltek relapszust/progressziót. A relapszus/progresszió kumulatív incidenciája +24 hónap elteltével 23,0% (90%-os CI: 14,7–31,3%) volt.

A treoszulfán/fludarabin±tiotepa alapú kondicionáló kezelés hatásosságát és biztonságosságát tovább értékelték 51, nem malignus betegségben szenvedő betegnél (primer immundeficiencia, haemoglobinopathia, veleszületett anyagcserehiba és csontvelő-elégtelenségi szindrómák). A treoszulfán dózisát a beteg BSA-ja alapján módosították, és 10, 12 vagy 14 g/testfelszín-m² dózist adtak be naponta egy kétórás intravénás infúzió formájában az őssejtbeadás (0. nap) előtti –6., –5. és –4. napon. Az adagolási tervet a vizsgálat alatt módosították a különböző dózisokra alkalmazott BSA-kategóriák tekintetében, ennek következményeképp 2 beteg kapott magasabb dózist a kezdeti adagolási tervhez képest. Ötven értékelhető beteg, akiket a referencia kondicionáló buszulfán/fludarabin±tiotepa-kezeléssel kezeltek, alkotta az aktív kontroll-csoportot. A buszulfán dózisát a beteg testtömege szerint módosították, és 3,2–4,8 mg/ttkg/nap dózist adtak be a –7., –6., –5. és –4. napon. A legtöbb vizsgálati alany (84% mindkét csoportban) tiotepával fokozott kúrát kapott, amit 2 egyszeri dózisban adtak be 5 mg/ttkg/nap dózisban a –2. napon. A legtöbb beteg életkora 28 nap és 11 év között volt (88,2% a treoszulfán-csoportban és 80% a buszulfán-csoportban). Az alfát nem ellenőrizték többszöri próbára ebben a vizsgálatban. A transzplantációval (kezeléssel) összefüggő mortalitás hiányának incidenciája a +100. napig (elsődleges végpont) 100,0% (90%-os Cl: 94,3–100,0%) volt a treoszulfán-csoportban és 90,0% (90%-os Cl: 80,1–96,0%) a buszulfán-csoportban. Az összesített túlélési arány 1 évnél 96,1% (90%-os Cl: 88,0–98,8%) volt a treoszulfánnal és 88% a buszulfánnal (90-os Cl: 77,9–93,7%). Összesítve, a treoszulfán-csoportban 2 beteg (3,9%) és a buszulfán-csoportban 2 beteg (4,0%) szenvedett primer graft-elégtelenségtől, míg másodlagos graft-elégtelenséget 9 betegnél (18,4%) jelentettek a treoszulfán alapú kondicionáló kezelésben részesülők között. A teljes donortípus-kimérizmus incidenciája hasonló volt a két csoport között.

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/testfelszín-m² treoszulfán kétórás 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 enzimatikus 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).

A treoszulfán nem gátolja a CYP1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, illetve -3A4 enzimeket a tesztoszteront szubsztrátként alkalmazva. A midazolámot szubsztrátként alkalmazva azonban a treoszulfán a CYP2C19 és -3A4 reverzibilis inhibitora. A treoszulfán nem gátolja a szubsztráttranszportot különböző transzportfehérjéken keresztül, kivéve a P-gp-t és a MATE2-t nagyon magas koncentrációk esetén.

Eliminació

A treoszulfán plazmakoncentrációja exponenciálisan csökken, és legjobban két kompartmentes modellel írható le, amelyben elsőrendű eliminációs kinetikát mutat.
Az intravénásan beadott treoszulfán (legfeljebb 47 g/testfelszín-m²) terminális felezési ideje ($T_{1/2ß}$) 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*, $AUC_{0-\infty}$) *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 kisgyermekek 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), ami hasonló, a felnőtteknél alkalmazott 3×14 g/ testfelszín-m² dózisexpozíciónak megfelelő treoszulfán-expozíciót eredményez minden korcsoportban .
A treoszulfán átlagos látszólagos terminális felezési ideje a különböző korcsoportok között hasonló volt, az 1,3 és 1,6 óra közötti tartományban mozgott.
A PK/PD-értékelés nem mutatott szignifikáns változást a graftbeültetésig eltelt időben az AUC függvényében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon végzett négyhetes szubkrónikus, intravénás kezelés hematológiai változásokat eredményezett: a leukocyták és a neutrophil granulocyták száma csökkent, a lép és a csecsemőmirigy relatív súlya csökkent, lymphoid atrophia és csontvelő-depresszió alakult ki. Lymphohistiocytás infiltrációt figyeltek meg a vázizomzatban, és hisztopatológiai változások jöttek létre a húgyhólyag területén. Haematuriára utaló jeleket elsősorban hím állatoknál észleltek.
A treoszulfán alkiláló hatásmechanizmusa miatt karcinogén hatással rendelkező genotoxikus vegyületként jellemezhető. A treoszulfánnal specifikus reproduktív és fejlődéstoxicitási 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 pubertás időszakában.
Egerek és patkányok L-diepoxibutánnal (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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI 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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. január 05.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11/2023

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