1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trecondi 1 g polvere per soluzione per infusione
Trecondi 5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trecondi 1 g polvere per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 1 g di treosulfan.

Trecondi 5 g polvere per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 5 g di treosulfan.

Dopo la ricostituzione secondo il paragrafo 6.6, 1 mL della soluzione per infusione contiene 50 mg di treosulfan.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere cristallina bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Treosulfan in associazione con fludarabina è indicato nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHSCT), in pazienti adulti e in pazienti pediatrici di età superiore a un mese con patologie maligne e non maligne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di treosulfan deve essere eseguita sotto la supervisione di un medico esperto nel regime di condizionamento seguito da alloHSCT.

Posologia

Adulti con patologia maligna

Treosulfan è somministrato in associazione con fludarabina.
La dose e lo schema di somministrazione raccomandati sono i seguenti:
- Treosulfan 10 g/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, come infusione endovenosa di due ore somministrata in tre giorni consecutivi (giorno -4, -3, -2) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di treosulfan è 30 g/m²;
- Fludarabina 30 mg/m² di BSA al giorno, come infusione endovenosa di 0,5 ore somministrata in cinque giorni consecutivi (giorno -6, -5, -4, -3, -2) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di fludarabina è 150 mg/m²;
- Treosulfan deve essere somministrato prima di fludarabina i giorni -4, -3, -2 (regime FT_{10}).

Adulti con patologia non maligna

Treosulfan è somministrato in associazione con fludarabina, con o senza tiotepa.

La dose e lo schema di somministrazione raccomandati sono i seguenti:
- Treosulfan 14 g/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, come infusione endovenosa di due ore somministrata in tre giorni consecutivi (giorno -6, -5, -4) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di treosulfan è 42 g/m²;
- Fludarabina 30 mg/m² di BSA al giorno, come infusione endovenosa di 0,5 ore somministrata in cinque giorni consecutivi (giorno -7, -6, -5, -4, -3) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di fludarabina è 150 mg/m²;
- Treosulfan deve essere somministrato prima di fludarabina i giorni -6, -5, -4 (regime FT_{14}).
- Tiotepa 5 mg/kg due volte al giorno, somministrato in due infusioni endovenose nell'arco di 2-4 ore il giorno -2 prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica di età superiore a 1 mese

Treosulfan è somministrato in associazione con fludarabina, con tiotepa (regime intensificato; regime $FT_{10\text{-}14}TT$) o senza tiotepa (regime $FT_{10\text{-}14}$).
La dose e lo schema di somministrazione raccomandati sono i seguenti:
- Treosulfan 10-14 g/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, come infusione endovenosa di due ore somministrata in tre giorni consecutivi (giorno -6, -5, -4) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di treosulfan è 30-42 g/m²;
  La dose di treosulfan deve essere adattata alla BSA del paziente, come riportato di seguito (vedere paragrafo 5.2):

Superficie corporea (m^2)	**Dose di treosulfan (g/m^2)**
< 0,4	10,0
da ≥ 0,4 a < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabina 30 mg/m² di BSA al giorno, come infusione endovenosa di 0,5 ore somministrata in cinque giorni consecutivi (giorno -7, -6, -5, -4, -3) prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). La dose totale di fludarabina è 150 mg/m²;
- Treosulfan deve essere somministrato prima di fludarabina;
- Tiotepa (regime intensificato 5 mg/kg due volte al giorno), somministrato in due infusioni endovenose nell'arco di 2-4 ore il giorno -2 prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0).

La sicurezza e l'efficacia di treosulfan nei bambini al di sotto di 1 mese di età non sono state ancora stabilite.

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose in alcun sottogruppo della popolazione anziana.

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose in caso di compromissione lieve o moderata; tuttavia, treosulfan è controindicato in pazienti con compromissione severa (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Treosulfan è per uso endovenoso come infusione della durata di due ore.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Nella manipolazione di treosulfan, si devono evitare l'inalazione, il contatto cutaneo o il contatto con le mucose. Il personale in gravidanza deve essere escluso dalla manipolazione di citotossici.

La somministrazione endovenosa deve essere eseguita mediante una tecnica sicura, per evitare lo stravaso (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo
- Malattia infettiva attiva non controllata
- Severa compromissione cardiaca, polmonare, epatica e renale concomitante
- Anemia di Fanconi e altri disturbi della riparazione delle rotture del DNA
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Somministrazione di vaccini vivi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Una profonda mielosoppressione con pancitopenia è l'effetto terapeutico desiderato del regime di condizionamento a base di treosulfan e si verifica in tutti i pazienti. Si raccomanda pertanto di monitorare frequentemente il quadro emocromocitometrico fino al recupero del sistema ematopoietico.
Durante le fasi di neutropenia severa (la durata mediana del periodo neutropenico è 14-17,5 giorni negli adulti e 20-22 giorni nei pazienti pediatrici) aumenta il rischio of infezione. Si deve pertanto considerare un trattamento antinfettivo profilattico o empirico (infezioni batteriche, virali, micotiche). Una terapia di supporto con fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF), piastrine e/o eritrociti deve essere somministrata come indicato.

Tumori maligni secondari

I tumori maligni secondari sono complicanze accertate nei sopravvissuti a lungo termine dopo alloHSCT. Non è nota la quantità di treosulfan che contribuisce alla loro comparsa. Il possibile rischio di tumori maligni secondari deve essere spiegato al paziente. Sulla base dei dati nell'uomo, treosulfan è stato classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come cancerogeno per l'uomo.

Mucosite

La mucosite orale (anche di alto grado di severità) è un effetto indesiderato molto comune del regime di condizionamento a base di treosulfan seguito da alloHSCT (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda l'uso della profilassi per la mucosite (ad es. antimicrobici topici, protettivi con effetto barriera, ghiaccio e igiene orale adeguata).

Vaccini

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati non è raccomandato.

Fertilità

Treosulfan può compromettere la fertilità. Pertanto, si raccomanda agli uomini trattati con treosulfan di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere consulenza sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con treosulfan.
Soppressione ovarica e amenorrea con sintomi menopausali si verificano con frequenza comune nelle pazienti in premenopausa (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Crisi convulsive

Vi sono state segnalazioni isolate di crisi convulsive in neonati (≤ 4 mesi d'età) con immunodeficienze primarie, dopo il regime di condizionamento con treosulfan in associazione a fludarabina o ciclofosfamide. Pertanto, i neonati di età ≤ 4 mesi devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di reazioni avverse neurologiche. Sebbene non possa essere dimostrato un nesso causale con treosulfan, l'uso della profilassi con clonazepam per i bambini di età inferiore a 1 anno può essere considerato.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Vi è stata un'associazione significativa tra età e tossicità respiratoria nei pazienti pediatrici trattati con il condizionamento a base di treosulfan.
I bambini di età inferiore a un anno (principalmente patologie non maligne, in particolare immunodeficienze) hanno manifestato maggiore tossicità respiratoria di grado III/IV, probabilmente dovuta a infezioni polmonari esistenti prima dell'inizio del regime di condizionamento.

Dermatite da pannolino

Dermatite da pannolino può verificarsi nei bambini piccoli a causa dell'escrezione di treosulfan nelle urine. Pertanto, i pannolini devono essere cambiati spesso fino a 6-8 ore dopo ogni infusione di treosulfan.

Stravaso

Treosulfan è considerato un irritante. La somministrazione endovenosa deve essere eseguita mediante una tecnica sicura. In caso di sospetto stravaso, adottare le misure di sicurezza generali. Nessuna misura specifica si è dimostrata raccomandabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non è stata osservata alcuna interazione di treosulfan nella chemioterapia ad alto dosaggio.

Dettagliati studi *in vitro* non hanno completamente escluso potenziali interazioni tra elevate concentrazioni plasmatiche di treosulfan e substrati del CYP3A4, CYP2C19 o della glicoproteina-P (P-gp). Modelli di farmacocinetica su base fisiologica hanno previsto un'interazione da debole (rapporto delle AUC compreso fra ≥ 1,25 e < 2) a moderata (rapporto delle AUC compreso fra ≥ 2 e < 5) con il CYP3A4, un'interazione debole con il CYP2C19 e un'interazione trascurabile (rapporto delle AUC < 1,25) con la P-gp. Pertanto, i medicinali con un indice terapeutico ristretto (ad es. tacrolimus) che sono substrati del CYP3A4 o del CYP2C19 non devono essere somministrati durante il trattamento con treosulfan.
Prendendo in considerazione le tempistiche complessive dei trattamenti e le rispettive proprietà farmacocinetiche dei medicinali utilizzati in concomitanza (ad es. l'emivita), il potenziale di interazione può essere ridotto a "nessuna interazione" (rapporto delle AUC < 1,25) se tutti i medicinali utilizzati in concomitanza vengono somministrati 2 ore prima oppure 8 ore dopo l'infusione endovenosa di 2 ore di treosulfan.

L’effetto di treosulfan sulla farmacocinetica della fludarabina non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Gli uomini e le donne in età fertile sessualmente attivi devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all’uso di treosulfan in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Treosulfan è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se treosulfan sia escreto nel latte materno. L’allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con treosulfan.

Fertilità

Treosulfan può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne (vedere paragrafo 4.4). Gli uomini devono chiedere consulenza sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile.

Come noto per altri agenti di condizionamento alchilanti, treosulfan può causare soppressione ovarica e amenorrea con sintomi menopausali nelle donne in premenopausa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Treosulfan altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È probabile che alcune reazioni avverse di treosulfan, come nausea, vomito o capogiro, influiscano su queste funzioni.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Una profonda mielosoppressione/pancitopenia è l’effetto terapeutico desiderato del regime di condizionamento e si verifica in tutti i pazienti. Il quadro emocromocitometrico viene di solito ripristinato dopo HSCT.

Le reazioni avverse più comunemente osservate (adulti/pazienti pediatrici) dopo il condizionamento a base di treosulfan seguito da alloHSCT comprendono: infezioni totali (10,1 %/11,6 %), patologie gastrointestinali (nausea [38,0 %/26,4 %], stomatite [36,4 %/66,1 %], vomito [22,5 %/42,1 %], diarrea [14,4 %/33,1 %], dolore addominale [9,6 %/17,4 %]), stanchezza (14,4 %/1,7 %), epatotossicità (0,3 %/26,4 %), neutropenia febbrile (10,1 %/1,7 %), appetito ridotto (8,0 %/0,8 %), eruzione maculo-papulosa (5,2 %/7,4 %), prurito (2,8 %/10,7 %), alopecia (1,5 %/9,9 %), piressia (4,1 %/13,2 %), edema (6,2 %/0,8 %), eruzione cutanea (0,7 %/5,8 %) e aumenti di alanina transaminasi (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartato transaminasi (AST [4,1 %/6,6 %]) e bilirubina (17,1 %/6,6 %).

Adulti

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate nella tabella seguente è derivata da 5 sperimentazioni cliniche (comprendenti in totale 613 pazienti), in cui treosulfan in associazione a fludarabina è stato studiato come regime di condizionamento prima di alloHSCT in pazienti adulti. Treosulfan è stato somministrato in un intervallo di dosi di 10-14 g/m² di BSA in 3 giorni consecutivi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Tutte le reazioni avverse / frequenza**	**Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza**
Infezioni ed infestazioni*	**Comune** Infezioni (batteriche, virali, micotiche), sepsi[a] **Non nota** Shock settico[c]	**Comune** Infezioni (batteriche, virali, micotiche), sepsi[a] **Non nota** Shock settico[c]
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	**Non nota** Tumore maligno secondario correlato al trattamento	**Non nota** Tumore maligno secondario correlato al trattamento
Patologie del sistema emolinfopoietico*	**Molto comune** Mielosoppressione, pancitopenia, neutropenia febbrile	**Molto comune** Mielosoppressione, pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	**Comune** Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Comune** Appetito ridotto **Non comune** Tolleranza al glucosio alterata, incluse iperglicemia e ipoglicemia **Non nota** Acidosi[b]	**Comune** Appetito ridotto **Non comune** Tolleranza al glucosio alterata, incluse iperglicemia e ipoglicemia **Non nota** Acidosi[b]
Disturbi psichiatrici	**Comune** Insonnia **Non comune** Stato confusionale	**Non nota** Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	**Comune** Cefalea, capogiro **Non comune** Emorragia intracranica, neuropatia sensitiva periferica **Non nota** Encefalopatia, disturbo extrapiramidale, sincope, parestesia	**Non comune** Cefalea **Non nota** Encefalopatia, emorragia intracranica, sincope, neuropatia sensitiva periferica

Classificazione per sistemi e organi	Tutte le reazioni avverse / frequenza	Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza
Patologie dell'occhio	**Non nota** Occhio secco	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	**Non comune** Vertigine	
Patologie cardiache*	**Comune** Aritmie cardiache (ad es. fibrillazione atriale, aritmia sinusale) **Non nota** Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, effusione pericardica	**Non comune** Aritmie cardiache (ad es. fibrillazione atriale, aritmia sinusale) **Non nota** Arresto cardiaco, infarto miocardico
Patologie vascolari	**Comune** Ipertensione, ipotensione, rossore **Non comune** Ematoma **Non nota** Embolia	**Non comune** Ipertensione **Non nota** Embolia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Comune** Dispnea, epistassi **Non comune** Polmonite, versamento della pleura, infiammazione faringea o laringea, dolore orofaringeo, singhiozzo **Non nota** Dolore della laringe, tosse, disfonia	**Non comune** Dispnea **Non nota** Polmonite, versamento della pleura, infiammazione faringea, epistassi
Patologie gastrointestinali*	**Molto comune** Stomatite/mucosite, diarrea, nausea, vomito **Comune** Dolore orale, gastrite, dispepsia, stipsi, disfagia, dolore addominale, dolore esofageo o gastrointestinale **Non comune** Emorragia dalla bocca, distensione dell'addome, bocca secca **Non nota** Emorragia gastrica, colite neutropenica, esofagite, infiammazione anale	**Comune** Stomatite/mucosite, diarrea, nausea, dolore addominale **Non comune** Vomito, dolore orale, disfagia, dolore esofageo o gastrointestinale **Non nota** Emorragia gastrica o dalla bocca, colite neutropenica
Patologie epatobiliari*	**Non comune** Malattia veno-occlusiva epatica **Non nota** Epatotossicità, epatomegalia	**Non nota** Malattia veno-occlusiva epatica, epatotossicità

Classificazione per sistemi e organi	Tutte le reazioni avverse / frequenza	Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Comune** Eruzione maculo-papulosa, porpora, eritema, eritrodisestesia palmo-plantare, prurito, alopecia **Non comune** Eritema multiforme, dermatite acneiforme, eruzione cutanea, cute secca **Non nota** Necrosi o ulcera cutanea, dermatite, iperpigmentazione cutanea[d]	**Non comune** Eruzione maculo-papulosa **Non nota** Necrosi cutanea, porpora, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	**Comune** Dolore a un arto, dolore dorsale, dolore osseo, artralgia **Non comune** Mialgia	**Non nota** Dolore a un arto, dolore osseo
Patologie renali e urinarie	**Comune** Lesione traumatica renale acuta, ematuria **Non comune** Dolore alle vie urinarie **Non nota** Insufficienza renale, cistite emorragica[c], disuria	**Non comune** Lesione traumatica renale acuta **Non nota** Ematuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Molto comune** Condizioni asteniche (stanchezza, astenia, letargia) **Comune** Edema, piressia[e], brividi **Non comune** Dolore toracico non cardiaco, dolore	**Comune** Stanchezza **Non nota** Dolore toracico non cardiaco, piressia[e]
Esami diagnostici	**Molto comune** Bilirubina ematica aumentata **Comune** Transaminasi (ALT/AST) aumentate, γGT aumentata, proteina C-reattiva aumentata, peso diminuito, peso aumentato **Non comune** Fosfatasi alcalina ematica aumentata **Non nota** Latticodeidrogenasi ematica (LDH) aumentata	**Comune** Bilirubina ematica aumentata, transaminasi (ALT/AST) aumentate, γGT aumentata **Non comune** Proteina C-reattiva aumentata **Non nota** Fosfatasi alcalina ematica aumentata

* Vedere paragrafi dettagliati di seguito
[a] Infezione clinicamente o microbiologicamente documentata con neutropenia di grado 3 o 4 (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,0 x 10^9/L) e sepsi
[b] L'acidosi può essere una conseguenza del rilascio di acido metansolfonico attraverso l'attivazione/scissione di treosulfan nel plasma
[c] Casi clinici (> 2) dopo condizionamento a base di treosulfan ottenuti da altre fonti
[d] Pigmentazione bronzea
[e] Febbre in assenza di neutropenia, dove la neutropenia è definita come ANC < 1,0 x 10^9/L

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni totali

L'incidenza complessiva di infezioni è stata del 10,1 % (62/613). Questo dato comprende l'incidenza di infezioni batteriche, virali e micotiche (50/613; 8,1 %) e di sepsi totale (12/613; 2 %). Il tipo di infezione più frequente è stata l'infezione polmonare (10/62 [16,1 %]). I patogeni comprendevano batteri (ad es. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (ad es. citomegalovirus [CMV], virus di Epstein-Barr [EBV]) e funghi (ad es. candida). La sepsi totale comprende sepsi (9/613; 1,5 %), sepsi da stafilococco (2/613; 0,3 %) e sepsi da enterococco (1/613; 0,2 %). Il tasso di infezione inferiore è stato osservato nei pazienti trattati con il regime posologico di 10 g/m² di treosulfan al giorno, dal giorno -4 a -2 (8,1 %).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Uno dei 613 pazienti adulti (0,2 %) ha sviluppato un tumore maligno secondario (cancro della mammella). Alcuni ulteriori casi di tumori maligni secondari dopo condizionamento a base di treosulfan sono stati segnalati da altri sperimentatori. Dopo la terapia a lungo termine con dosi convenzionali di treosulfan per via orale in pazienti con tumori solidi, leucemia mieloide acuta è stata osservata nell'1,4 % dei 553 pazienti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Patologie ematologiche sono state osservate in 62 dei 613 pazienti adulti (10,1 %). La reazione avversa più frequente è stata neutropenia febbrile (10,1 %). L'incidenza minima è stata notata con il regime posologico di 10 g/m²/die, dal giorno -4 a -2 (4,4 %).
La durata mediana (percentili 25 %/75 %) della neutropenia è stata di 14 (12, 20) giorni con la dose di treosulfan 10 g/m² e 17,5 (14, 21) giorni con la dose di treosulfan 14 g/m².

Patologie cardiache

Patologie cardiache sono state osservate in 21 pazienti (3,4 %). Le reazioni avverse più frequenti sono state aritmie cardiache, ad es. fibrillazione atriale (1,0 %), tachicardia sinusale (0,8 %), tachicardia sopraventricolare (0,3 %) ed extrasistole ventricolare (0,3 %). Si sono verificati casi isolati di arresto cardiaco, insufficienza cardiaca e infarto miocardico. La frequenza minima di patologie cardiache è stata osservata con il regime posologico di 10 g/m²/die, dal giorno -4 a -2 (2,6 %).

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali sono state osservate in 379 pazienti (61,8 %). Le reazioni avverse più frequenti segnalate sono state nausea (38,0 %), stomatite (36,4 %), vomito (22,5 %), diarrea (14,4 %) e dolore addominale (9,6 %). La frequenza minima di queste reazioni avverse è stata osservata con il regime posologico di 10 g/m²/die, dal giorno -4 a -2 (rispettivamente 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % e 6,7 %).

Patologie epatobiliari

L'incidenza complessiva di malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è stata dello 0,8 % (5/613). VOD si è verificata solo con il regime posologico di 14 g/m²/die di treosulfan. Nessuno di questi casi è stato fatale o potenzialmente letale.

Popolazione pediatrica

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate nella tabella seguente è derivata da due sperimentazioni cliniche (comprendenti in totale 121 pazienti; età mediana 7 anni [intervallo 0-17 anni), in cui treosulfan in associazione a fludarabina (e per lo più con tiotepa supplementare) è stato somministrato come regime di condizionamento prima di alloHSCT in pazienti pediatrici con patologie maligne o non maligne. Treosulfan è stato somministrato in un intervallo di dosi di 10-14 g/m² di BSA in tre giorni consecutivi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Tutte le reazioni avverse / frequenza**	**Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza**
Infezioni ed infestazioni*	**Molto comune** Infezioni (batteriche, virali, micotiche)	**Comune** Infezioni (batteriche, virali, micotiche)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	**Non nota** Tumore maligno secondario correlato al trattamento[a]	**Non nota** Tumore maligno secondario correlato al trattamento[a]
Patologie del sistema emolinfopoietico*	**Molto comune** Mielosoppressione, pancitopenia **Non nota** Neutropenia febbrile	**Molto comune** Mielosoppressione, pancitopenia **Non nota** Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Non nota** Alcalosi, squilibrio elettrolitico, ipomagnesiemia, appetito ridotto	**Non nota** Alcalosi
Patologie del sistema nervoso*	**Comune** Cefalea **Non nota** Crisi convulsiva, parestesia	**Non nota** Parestesia
Patologie dell'occhio	**Non nota** Emorragia della congiuntiva, occhio secco	
Patologie vascolari	**Non nota** Sindrome da perdita capillare, ipertensione, ipotensione	**Non nota** Sindrome da perdita capillare, ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Comune** Dolore orofaringeo, epistassi **Non nota** Ipossia, tosse	**Non nota** Ipossia

Classificazione per sistemi e organi	Tutte le reazioni avverse / frequenza	Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza
Patologie gastrointestinali	**Molto comune** Stomatite/mucosite, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale **Comune** Disfagia, infiammazione anale, dolore orale **Non nota** Colite neutropenica, dispepsia, proctite, dolore gengivale, dolore esofageo, stipsi	**Molto comune** Stomatite/mucosite **Comune** Disfagia, diarrea, nausea, vomito **Non nota** Colite neutropenica, dolore addominale, dolore esofageo
Patologie epatobiliari	**Molto comune** Epatotossicità **Non nota** Malattia veno-occlusiva epatica, epatomegalia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Molto comune** Prurito, alopecia **Comune** Dermatite esfoliativa, eruzione maculo-papulosa, eruzione cutanea, eritema, orticaria, dolore cutaneo, iperpigmentazione cutanea[b] **Non nota** Ulcera cutanea, eritema multiforme, dermatite bollosa, dermatite acneiforme, eritrodisestesia palmo-plantare, dermatite da pannolino[a]	**Comune** Dermatite esfoliativa, eruzione maculo-papulosa **Non nota** Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	**Non nota** Dolore a un arto	
Patologie renali e urinarie	**Non nota** Lesione traumatica renale acuta, insufficienza renale, cistite non infettiva, ematuria	**Non nota** Lesione traumatica renale acuta, insufficienza renale, cistite non infettiva
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	**Non nota** Eritema dello scroto, dolore al pene	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Molto comune** Piressia[c] **Comune** Brividi **Non nota** Edema della faccia, stanchezza, dolore	

Classificazione per sistemi e organi	Tutte le reazioni avverse / frequenza	Reazioni avverse di grado 3-4 / frequenza
Esami diagnostici	**Molto comune** ALT aumentate **Comune** AST aumentate, bilirubina ematica aumentata, proteina C-reattiva aumentata **Non nota** γGT aumentata	**Comune** ALT aumentate, bilirubina ematica aumentata **Non nota** AST aumentate, γGT aumentata, proteina C-reattiva aumentata

* Vedere paragrafi dettagliati di seguito

[a] Casi clinici (> 1) dopo condizionamento a base di treosulfan ottenuti da altre fonti

[d] Pigmentazione bronzea

[c] Febbre in assenza di neutropenia, dove la neutropenia è definita come ANC < 1,0 x 10^9/L

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

L'incidenza complessiva di infezioni in 121 pazienti pediatrici è stata dell'11,6 % (14/121) e quindi paragonabile a quella osservata negli adulti. La frequenza è stata più elevata nella fascia di età pediatrica 12-17 anni (6/39 [15,4 %]) rispetto ai bambini più piccoli (7/59 [11,9 %]).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Un caso di tumore maligno secondario (sindrome mielodisplastica) è stato segnalato in un bambino circa 12 mesi dopo il condizionamento a base di treosulfan per l'anemia falciforme.
Sei casi di tumore maligno secondario sono stati segnalati da altri sperimentatori dopo il condizionamento a base di treosulfan. Cinque pazienti pediatrici erano stati sottoposti ad alloHSCT per immunodeficienze primarie, ossia malattie che comportano di per sé un maggiore rischio di neoplasie. Essi hanno sviluppato sindrome mielodisplastica, leucemia linfoblastica acuta e sarcoma di Ewing. Un paziente con linfoistiocitosi emofagocitica ha sviluppato leucemia mieloide cronica giovanile.

Patologie del sistema emolinfopoietico

La durata mediana (percentili 25 %/75 %) della neutropenia è stata di 22 (17, 26) giorni nei pazienti pediatrici con patologie maligne e di 20 (15, 25) giorni nei pazienti con patologie non maligne.

Patologie del sistema nervoso

Crisi convulsiva nel contesto di un'infezione dell'encefalo è stata segnalata in uno dei 121 pazienti pediatrici. Una segnalazione derivata da uno studio avviato da sperimentatore, eseguito nei bambini con immunodeficienze primarie, riporta cinque casi di crisi convulsive verificatisi dopo altri regimi di condizionamento a base di treosulfan (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il principale effetto tossico di treosulfan è costituito da profonda mieloablazione e pancitopenia. Inoltre, possono verificarsi acidosi, tossicità cutanea, nausea, vomito e gastrite. In assenza di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la dose raccomandata di treosulfan costituisce un sovradosaggio. Non è noto alcun antidoto specifico al sovradosaggio treosulfan. Lo stato ematologico deve essere attentamente monitorato e devono essere istituite energiche misure di supporto, come indicato dal punto di vista medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, agenti alchilanti, codice ATC: L01AB02

Meccanismo d'azione

Treosulfan è un pro-farmaco di un agente alchilante bifunzionale con attività citotossica nei confronti delle cellule precursori ematopoietiche. L'attività di treosulfan è dovuta alla conversione spontanea in un intermedio monoepossido ed L-diepossibutano (vedere paragrafo 5.2).
Gli epossidi formati reagiscono con i centri nucleofili dell'acido desossiribonucleico (DNA) e sono in grado di indurre legami crociati nel DNA, considerati responsabili degli effetti di deplezione delle cellule staminali e antineoplastici.

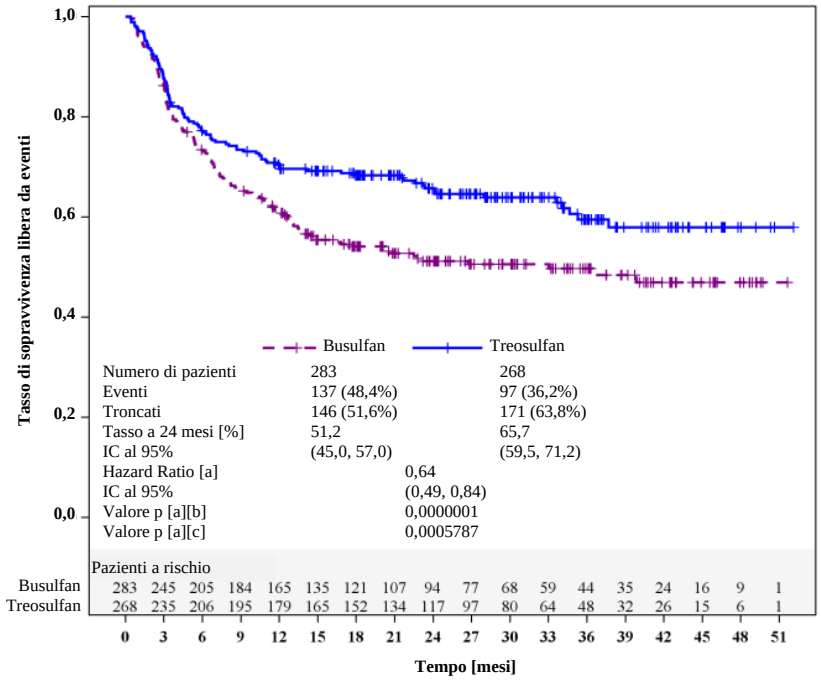
Effetti farmacodinamici

Treosulfan ha un'ampia attività antineoplastica e antileucemica, dimostrata nei confronti di linfomi/leucemie, sarcomi ed epatomi in topi e ratti trapiantati, xenotrapianti di tumori umani, biopsie e linee cellulari di tumori umani.
Gli effetti immunosoppressivi di treosulfan sono attribuiti alla sua tossicità nei confronti delle cellule progenitrici primitive e differenziate, cellule T ed NK, riduzione della cellularità degli organi linfatici primari e secondari e un effetto preclusivo sulla "tempesta di citochine" che precede lo sviluppo della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) ed è coinvolto nella patogenesi della malattia veno-conclusiva.

Efficacia e sicurezza clinica

Nello studio registrativo di fase III, pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) o sindrome mielodisplastica (SMD) e a maggiore rischio per le terapie di condizionamento standard, a causa dell'età più elevata (≥ 50 anni) o comorbilità (punteggio dell'indice di comorbilità del trapianto di cellule ematopoietiche [HCT-CI] > 2), sono stati randomizzati a ricevere un regime di condizionamento con 3 × 10 g/m² di treosulfan associato a fludarabina (FT_{10}; n = 268) o un regime di busulfan per via endovenosa (dose totale 6,4 mg/kg) associato a fludarabina (FB2; n = 283), seguito da alloHSCT. Il 64 % dei pazienti aveva LMA e il 36 % SMD. L'età mediana dei pazienti era di 60 anni (intervallo 31-70 anni); il 25 % dei pazienti aveva più di 65 anni.
L'endpoint primario di questo studio era la sopravvivenza libera da eventi (EFS) dopo 2 anni. Gli eventi erano definiti come recidiva della malattia, disfunzione del trapianto o decesso (a seconda dell'evento verificatosi prima). La non-inferiorità di FT_{10} rispetto a FB2 di riferimento è stata dimostrata statisticamente. Il valore p = 0,0005787 indica la superiorità di treosulfan rispetto a busulfan (Figura 1).

Figura 1: Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi (set di dati per l'analisi completa)



[a] Aggiustato per tipo di donatore come fattore e gruppo di rischio e centro come strati, mediante il modello di regressione di Cox.
[b] Per la verifica della non-inferiorità di treosulfan rispetto a busulfan.
[c] Per la verifica della superiorità di treosulfan rispetto a busulfan.

Le analisi dell'EFS a 2 anni per vari sottogruppi predefiniti (tipo di donatore, gruppo di rischio, malattia, fascia d'età, punteggio; HCT-CI, stato di remissione all'ingresso nello studio e varie combinazioni di questi parametri) sono risultate sempre a favore del regime di treosulfan (hazard ratio [HR] di FT_{10} vs FB2 < 1), con una sola eccezione (gruppo di rischio II di pazienti con donatore compatibile correlato [MRD]; HR 1,18 [IC al 95 % 0,61, 2,26]).
Ulteriori risultati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: Risultati del trattamento a 24 mesi (set di dati per l'analisi completa)

Parametro	**Treosulfan**	**Busulfan**	**Hazard ratio[b] (IC al 95 %)**	**Valore p[b]**
Numero di pazienti	268	283		
Sopravvivenza globale[a], % (IC al 95 %)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Incidenza cumulativa di recidiva/progressione; % (IC al 95 %)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Incidenza cumulativa di mortalità correlata a trapianto; % (IC al 95 %)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043
[a] Basata su stime di Kaplan-Meier;[b] aggiustata per tipo di donatore, gruppo di rischio e centro mediante il modello di regressione di Cox				

I risultati della GvHD sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Incidenza cumulativa di GvHD (set di dati per l'analisi completa)

Parametro	**Treosulfan**	**Busulfan**	**Valore p**
Numero di pazienti	268	283	
GvHD acuta, tutti i gradi; % (IC al 95 %)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
GvHD acuta, gradi III/IV; % (IC al 95 %)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
GvHD acuta[a]; % (IC al 95 %)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
GvHD cronica estesa[a]; % (IC al 95 %)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
[a] *Fino a 2 anni dopo alloHSCT*			

Sono disponibili informazioni limitate sul condizionamento a base di treosulfan (regime FT_{14} ± tiotepa; vedere paragrafo 4.2) in pazienti adulti con patologie non maligne. Le principali indicazioni per un alloHSCT con condizionamento a base di treosulfan in pazienti adulti affetti da patologie non maligne sono emoglobinopatie (ad es. anemia falciforme, talassemia major [TM]), immunodeficienza primaria, patologia emofagocitica, patologia da disregolazione immunitaria e insufficienza midollare.

In uno studio, 31 pazienti affetti da patologie non maligne sono stati trattati con il regime FT_{14} più globulina antitimocitaria. L'età dei pazienti era compresa tra 0,4 e 30,5 anni e il 29 % aveva punteggi HCT-CI > 2. L'attecchimento è avvenuto in tutti i pazienti, con un tempo mediano all'attecchimento dei neutrofili di 21 (intervallo, 12-46) giorni. La sopravvivenza globale proiettata a due anni era del 90 %. Risposte complete della malattia sono state osservate in 28 pazienti (90 %), come misurato dai sintomi clinici e dai test di laboratorio (Burroughs LM *et al*., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

Un gruppo italiano ha trattato 60 pazienti affetti da TM (intervallo di età 1-37 anni; inclusi 12 adulti) con il regime FT_{14} più tiotepa. L'attecchimento è avvenuto in tutti i pazienti eccetto uno, deceduto il giorno +11; il tempo mediano al recupero dei neutrofili e delle piastrine è stato di 20 giorni. Con un follow-up mediano di 36 mesi (intervallo, 4-73), la probabilità di sopravvivenza globale a 5 anni era del 93 % (IC al 95 % 83-97 %). Non sono state osservate differenze in termini di esito tra bambini e adulti (Bernardo ME *et al.*; Blood 2012; 120(2):473-6).

Un confronto retrospettivo tra il condizionamento a base di treosulfan (n = 16) e il condizionamento a base di busulfan (n = 81) in pazienti adulti ha rivelato tassi di sopravvivenza abbastanza paragonabili (70,3 ± 15,1 % vs 69,3 ± 5,5 %), mentre il rischio di GvHD acuta è risultato inferiore nel gruppo treosulfan (odds ratio 0,28; IC al 95 % 0,12-0,67; p = 0,004) (Caocci G *et al*.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza del condizionamento a base di treosulfan sono state valutate in 70 pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA), LMA, SMD o leucemia mielomonocitica giovanile (LMMG), sottoposti a un regime di condizionamento con treosulfan e fludarabina con (n = 65) o senza (n = 5) tiotepa. La dose di treosulfan è stata adattata alla BSA del paziente e sono stati somministrati 10, 12 o 14 g/m² di superficie corporea al giorno come infusione endovenosa di due ore nei giorni -6, -5 e -4 prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). In totale, 37 pazienti (52,9 %) avevano un'età inferiore a 12 anni.

Nessun paziente ha manifestato disfunzione primaria del trapianto, ma un paziente con LLA ha manifestato una disfunzione secondaria del trapianto. L'incidenza di chimerismo completo secondo il tipo di donatore è stata del 94,2 % (IC al 90 % 87,2-98,0 %) alla visita del giorno +28, del 91,3 % (IC al 90 % 83,6-96,1 %) alla visita del giorno +100 e del 91,2 % (IC al 90 % 82,4-96,5 %) alla visita del mese 12.

La sopravvivenza globale a 24 mesi è stata dell'85,7 % (IC al 90 % 77,1-91,2 %). Complessivamente, 12 dei 70 pazienti (17,1 %) sono deceduti: 8 pazienti a causa di recidiva/progressione e 4 pazienti per complicanze legate al trapianto. La libertà da mortalità correlata al trapianto fino al giorno +100 post-HSCT (endpoint primario) è stata del 98,6 % (IC al 90 % 93,4-99,9 %). È stato osservato un decesso correlato al trapianto/trattamento fino al giorno +100 post-HSCT. La mortalità correlata a trapianto a 24 mesi è stata del 4,6 % (IC al 90 % 1,8-11,4 %). Sedici pazienti hanno avuto recidiva/progressione. L'incidenza cumulativa di recidiva/progressione è stata del 23,0 % (IC al 90 % 14,7-31,3 %) al mese +24.

L'efficacia e la sicurezza del condizionamento a base di treosulfan/fludarabina ± tiotepa sono state ulteriormente valutate in 51 pazienti con patologie non maligne (immunodeficienza primaria, emoglobinopatia, difetto congenito del metabolismo e sindromi da insufficienza midollare). La dose di treosulfan è stata adattata alla BSA del paziente e sono stati somministrati 10, 12 o 14 g/m² di superficie corporea al giorno come infusione endovenosa di due ore i giorni -6, -5 e -4 prima dell'infusione di cellule staminali (giorno 0). Nel corso dello studio, il regime posologico è stato adattato in termini di categorie di BSA applicate per le diverse dosi, di conseguenza 2 pazienti hanno ricevuto una dose superiore rispetto al regime posologico iniziale. Cinquanta pazienti valutabili trattati con il regime di condizionamento di riferimento, busulfan/fludarabina ± tiotepa, sono stati utilizzati come gruppo di controllo attivo. La dose di busulfan è stata adattata al peso corporeo del paziente, e sono state somministrati dai 3,2 ai 4,8 mg/kg/die nei giorni -7, -6, -5 e -4. La maggior parte dei soggetti dello studio (84 % in entrambi i bracci) ha ricevuto il regime intensificato con tiotepa, somministrato in 2 dosi singole di 5 mg/kg/peso corporeo il giorno -2. La maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra 28 giorni e 11 anni (88,2 % nel braccio treosulfan e 80 % nel braccio busulfan). In questo studio l'alfa non è stato controllato per test multipli. L'incidenza della libertà da mortalità correlata al trapianto/trattamento fino al giorno +100 (endpoint primario) è stata del 100,0 % (IC al 90 % 94,3-100,0 %) nel braccio treosulfan e del 90,0 % (IC al 90 % 80,1-96,0 %) nel braccio busulfan. La sopravvivenza globale a 1 anno è stata del 96,1 % (IC al 90 % 88,0 %-98,8 %) con treosulfan e dell'88,0 % con busulfan (IC al 90 % 77,9-93,7 %). In totale, 2 pazienti (3,9 %) nel braccio treosulfan e 2 pazienti (4,0 %) nel braccio busulfan hanno manifestato disfunzione primaria del trapianto, mentre è stata segnalata disfunzione secondaria del trapianto in 9 pazienti (18,4 %) che erano stati trattati con il condizionamento a base di treosulfan. L'incidenza di chimerismo completo secondo il tipo di donatore è risultata paragonabile tra i due gruppi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Treosulfan è un pro-farmaco che viene convertito spontaneamente in condizioni fisiologiche (pH 7,4; 37 °C) in un intermedio monoepossido ed L-diepossibutano, con un'emivita di 2,2 ore.

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa, i picchi plasmatici si raggiungono al termine del tempo di infusione. I livelli plasmatici massimi (media ± DS) in pazienti adulti dopo un'infusione endovenosa di 2 ore di 10, 12, o 14 g/m² di treosulfan erano pari rispettivamente a 306 ± 94 µg/mL, 461 ± 102 (µg/mL) e 494 ± 126 (µg/mL).

Distribuzione

Treosulfan viene rapidamente distribuito nell'organismo; tuttavia la penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica è piuttosto limitata (vedere paragrafo 5.3). Il volume di distribuzione nei pazienti adulti è di circa 20-30 litri. Non è stato osservato un accumulo della dose con il trattamento quotidiano raccomandato in tre giorni consecutivi.
Treosulfan non si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

In condizioni fisiologiche (pH 7,4, temperatura 37 °C), il treosulfan farmacologicamente inattivo viene convertito spontaneamente (non per via enzimatica) nell'intermedio monoepossido attivo

(S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epossibutano-3,4-diol-4-metansolfonato) e infine in L-diepossibutano (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepossibutano).
Usando il testosterone come substrato, treosulfan non inibisce CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o CYP3A4. Tuttavia, treosulfan è risultato essere un inibitore reversibile di CYP2C19 e di CYP3A4 usando il midazolam come substrato. Treosulfan non inibisce il trasporto dei substrati mediato da diverse proteine di trasporto, ad eccezione di P-gp e MATE2 a concentrazioni molto elevate.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di treosulfan si riducono esponenzialmente e sono preferibilmente descritte da un processo di eliminazione di primo ordine con un modello bicompartimentale.
L'emivita terminale media ($T_{1/2ß}$) di treosulfan somministrato per via endovenosa (fino a 47 g/m²) è di circa 2 ore. Circa il 25-40 % della dose di treosulfan viene escreto immodificato con le urine entro 24 ore, per quasi il 90 % entro le prime 6 ore dopo la somministrazione.

Linearità/Non linearità

L'analisi di regressione dell'area sotto la curva ($AUC_{0-\infty}$) rispetto alla dose di treosulfan ha indicato una correlazione lineare.

Compromissione renale ed epatica

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica con treosulfan in pazienti con compromissione renale o epatica severa, poiché tali pazienti sono in genere esclusi da alloHSCT. Circa il 25-40 % di treosulfan viene escreto nelle urine; tuttavia, non si è osservata un'influenza della funzionalità renale sulla clearance renale di treosulfan.

Popolazione pediatrica

Il calcolo della dose convenzionale semplicemente basato sulla BSA produce un'esposizione significativamente più elevata (AUC) dei bambini più piccoli e dei neonati con bassa BSA, rispetto agli adolescenti o agli adulti. Pertanto, la posologia di treosulfan nei pazienti pediatrici deve essere adattata alla BSA (vedere paragrafo 4.2); ciò si traduce in un'esposizione a treosulfan paragonabile nei bambini di tutte le fasce di età, corrispondente a un'esposizione pari a 3 volte la dose da 14 g/m² negli adulti.
L'emivita terminale apparente media di treosulfan è risultata paragonabile tra le diverse fasce di età ed era compresa tra 1,3 e 1,6 ore.
La valutazione PK/PD non ha mostrato alcuna variazione significativa del tempo di attecchimento in funzione dell'AUC.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, quattro settimane di trattamento subcronico per via endovenosa hanno determinato variazioni ematologiche in termini di riduzione dei livelli dei leucociti e dei granulociti neutrofili, riduzione del peso relativo della milza e del timo in un quadro di atrofia linfoide e mielosoppressione. Sono stati osservati infiltrati linfoistiocitari nella muscolatura scheletrica e alterazioni istopatologiche della vescica urinaria. Segni di ematuria sono stati riscontrati in misura maggiore negli animali di sesso maschile.
A causa del meccanismo d'azione alchilante, treosulfan si caratterizza come composto genotossico con potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi specifici di tossicità della riproduzione e dello sviluppo di treosulfan negli animali. Tuttavia, durante il test di tossicità cronica nei ratti è stato osservato un effetto significativo sulla spermatogenesi e sulla funzione ovarica. I dati di letteratura pubblicati riferiscono gonadotossicità di treosulfan nei maschi e nelle femmine di topo prepuberali e puberali.
I dati pubblicati riguardo al trattamento di topi e ratti con L-diepossibutano (il prodotto di trasformazione alchilante di treosulfan) hanno rivelato compromissione della fertilità, dello sviluppo uterino-ovarico e spermatico.

Studi sugli animali giovani

In studi di tossicità su ratti giovani, treosulfan ha indotto un lieve ritardo dello sviluppo fisico e del momento di apertura vaginale nelle femmine. Nei ratti è stata osservata una bassissima penetrazione di treosulfan nella barriera ematoencefalica. Le concentrazioni di treosulfan nel tessuto cerebrale sono state del 95 %-98 % inferiori rispetto al plasma. Tuttavia, è stata riscontrata un'esposizione circa 3 volte più elevata nel tessuto cerebrale dei ratti giovani, rispetto ai giovani adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro
5 anni

Soluzione per infusione ricostituita
Dopo la ricostituzione con soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45 %), la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 giorni a una temperatura di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.
Non conservare in frigorifero (2 °C-8 °C) perché ciò può causare precipitazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Trecondi 1 g polvere per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di tipo I incolore con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio contenente 1 g di treosulfan.

Trecondi 5 g polvere per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di tipo I incolore con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio contenente 5 g di treosulfan.

Trecondi è disponibile in confezioni da 1 o 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per tutte le sostanze citotossiche, devono essere adottate opportune precauzioni durante la manipolazione di treosulfan.

Il medicinale deve essere costituito da personale in possesso di adeguata formazione. Nella manipolazione di treosulfan, si devono evitare l'inalazione, il contatto cutaneo o il contatto con le mucose (si raccomanda di utilizzare guanti monouso, occhiali, camice e maschera di protezione adeguati). Le parti del corpo contaminate devono essere accuratamente sciacquate con acqua e sapone, gli occhi devono essere sciacquati con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %). Se possibile, si raccomanda di lavorare su un apposito banco di lavoro di sicurezza, dotato di flusso laminare, con pellicola assorbente monouso impermeabile ai liquidi. Lo smaltimento degli articoli (siringhe, aghi, ecc.) utilizzati per ricostituire i medicinali citotossici richiede cautela e precauzioni adeguate. Utilizzare raccordi Luer-lock su tutte le siringhe e i set per infusione. Si raccomanda l'uso di aghi di grosso calibro per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aerosol. La formazione di aerosol può essere ridotta con l'uso di un ago ventilato.
Il personale in gravidanza deve essere escluso dalla manipolazione di citotossici.

Istruzioni per la ricostituzione di treosulfan:

1. Treosulfan è ricostituito nel suo contenitore di vetro originale. Le soluzioni ricostituite di treosulfan possono essere combinate in un flaconcino di vetro più grande, in una sacca di PVC o in una sacca di PE.
2. Per evitare problemi di solubilità, riscaldare il solvente, soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45 %), a 25 °C-30 °C (non superiore), ad esempio utilizzando un bagno d'acqua.
3. Rimuovere accuratamente la polvere di treosulfan dalla superficie interna del flaconcino mediante agitazione. Questa procedura è molto importante, perché l'inumidimento della polvere che aderisce alla superficie provoca la formazione di grumi. Se ciò accade, agitare energicamente il flaconcino per dissolvere nuovamente i grumi.
4. Ricostituire ogni flaconcino of Trecondi contenente 1 g di treosulfan in 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45 %) pre-riscaldata (massimo 30 °C), mediante agitazione. Ricostituire ogni flaconcino of Trecondi contenente 5 g di treosulfan in 100 mL di soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45 %) pre-riscaldata (massimo 30 °C), mediante agitazione.

Per la preparazione della soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45 %) è possibile miscelare volumi equivalenti di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) e acqua per preparazioni iniettabili.

La soluzione ricostituita contiene 50 mg di treosulfan per mL e appare come soluzione limpida incolore. Le soluzioni che mostrano segni di precipitazione non devono essere usate.

Treosulfan ha potenziale mutageno e cancerogeno. I residui del medicinale e tutti i materiali utilizzati per la ricostituzione e la somministrazione devono essere eliminati in conformità alle procedure standard applicabili agli agenti antineoplastici, nel rispetto della normativa vigente in materia di smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1351/001, A.I.C.: 048082010 (1 g, 1 flaconcino)
EU/1/18/1351/002, A.I.C.: 048082022 (1 g, 5 flaconcini)
EU/1/18/1351/003, A.I.C.: 048082034 (5 g, 1 flaconcino)
EU/1/18/1351/004, A.I.C.: 048082046 (5 g, 5 flaconcini)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019
Data del rinnovo più recente: 05 gennaio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.