1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 5 g treosulfanu.

Po rekonstytucji przeprowadzonej zgodnie z punktem 6.6, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg treosulfanu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Treosulfan w skojarzeniu z fludarabiną jest wskazany do stosowania w ramach leczenia kondycjonującego przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku powyżej jednego miesiąca z nowotworami złośliwymi i chorobami niezłośliwymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie treosulfanu powinien nadzorować lekarz doświadczony w prowadzeniu leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT.

Dawkowanie

Dorośli z nowotworem złośliwym

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną.
Zalecana dawka i schemat podawania to:
- Treosulfan w dawce 10 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -4, -3, -2) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 30 g/m².
- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -6, -5, -4, -3, -2) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną w dniach -4, -3, -2 (schemat FT_{10}).

Dorośli z chorobą niezłośliwą

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną, z dodatkiem tiotepy lub bez tiotepy.

Zalecana dawka i schemat podawania to:
- Treosulfan w dawce 14 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -6, -5, -4) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 42 g/m².
- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -7, -6, -5, -4, -3) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną w dniach -6, -5, -4 (schemat FT_{14}).
- Tiotepa w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę podawana w dwóch infuzjach dożylnych przez 2–4 godzin w dniu -2 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca i młodzież

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną, z dodatkiem tiotepy (schemat intensywnego leczenia — $FT_{10–14}TT$) lub bez tiotepy (schemat $FT_{10–14}$).
Zalecana dawka i schemat podawania to:
- Treosulfan w dawce 10–14 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -6, -5, -4) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 30–42 g/m².
  Dawkę treosulfanu należy dostosować do powierzchni ciała pacjenta w następujący sposób (patrz punkt 5.2):

Powierzchnia ciała (m^2)	**Dawka treosulfanu (g/m^2)**
<0,4	10,0
≥0,4 do <0,9	12,0
≥0,9	14,0

- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylnej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -7, -6, -5, -4, -3) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną.
- Tiotepa (schemat intensywnego leczenia 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę), podawana w dwóch infuzjach dożylnych przez 2–4 godzin w dniu -2 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności treosulfanu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w żadnej podgrupie pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności, ale treosulfan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Treosulfan jest przeznaczony do podania dożylnego w dwugodzinnej infuzji.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Pracując z treosulfanem, należy unikać wdychania oparów oraz kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Kobiety w ciąży powinny być wykluczone z prac związanych z lekami cytotoksycznymi.

Podanie dożylne należy przeprowadzić z zastosowaniem bezpiecznej techniki, aby uniknąć wynaczynienia (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną
- Aktywna niekontrolowana choroba zakaźna
- Ciężkie współistniejące zaburzenia czynności serca, płuc, wątroby i nerek
- Niedokrwistość Fanconiego i inne zaburzenia naprawy pęknięć nici DNA
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Podanie żywej szczepionki

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Głęboka mielosupresja z pancytopenią to pożądany efekt terapeutyczny leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie, występujący u wszystkich pacjentów. Dlatego zaleca się częste monitorowanie parametrów morfologii krwi do momentu, aż stan układu krwiotwórczego powróci do normy.
W okresach ciężkiej neutropenii (mediana czasu trwania epizodu neutropenicznego wynosi 14–17,5 dnia u dorosłych oraz 20–22 dni u dzieci i młodzieży) ryzyko zakażenia jest zwiększone. Należy więc rozważyć profilaktyczne lub empiryczne leczenie przeciwzakaźne (przeciw zakażeniom bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym). Czynniki wzrostu (G-CSF, GM-CSF), preparaty płytek krwi i (lub) krwinek czerwonych należy podawać zgodnie ze wskazaniami.

Wtórne nowotwory złośliwe

Wtórne nowotwory złośliwe to dobrze znane powikłania u osób o długim czasie przeżycia po alloHSCT. Nie wiadomo, jak bardzo treosulfan przyczynia się do ich powstawania. Należy objaśnić pacjentowi możliwość wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego. Na podstawie danych z badań u ludzi treosulfan został zaklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) jako substancja rakotwórcza dla człowieka.

Zapalenie błon śluzowych

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym przypadki o wysokim stopniu ciężkości) to bardzo częste działanie niepożądane opartego na treosulfanie leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT (patrz punkt 4.8). Zaleca się stosowanie profilaktyki zapalenia błon śluzowych (np. miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych, ochronnych środków barierowych, lodu i odpowiedniej higieny jamy ustnej).

Szczepionki

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje.

Płodność

Treosulfan może zaburzać płodność. Dlatego też mężczyznom leczonym treosulfanem zaleca się, aby nie planowali płodzenia dziecka w czasie leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu

oraz aby uzyskali poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed leczeniem ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia treosulfanem. Zahamowanie czynności jajników i brak miesiączek z objawami menopauzy często występują u pacjentek w wieku przedmenopauzalnym (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Napady drgawkowe

Zgłaszano pojedyncze przypadki napadów drgawkowych u niemowląt (w wieku ≤4 miesięcy) z pierwotnymi niedoborami odporności po leczeniu kondycjonującym treosulfanem w skojarzeniu z fludarabiną lub cyklofosfamidem. Dlatego niemowlęta w wieku ≤4 miesięcy należy monitorować, czy nie występują u nich neurologiczne działania niepożądane. Chociaż nie można udowodnić, że to treosulfan był przyczyną tych działań niepożądanych, można rozważyć profilaktyczne stosowanie klonazepamu u dzieci poniżej 1. roku życia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaobserwowano istotny związek między wiekiem a toksycznym wpływem na układ oddechowy u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu kondycjonującemu opartemu na treosulfanie. U dzieci w wieku poniżej jednego roku (głównie z chorobami niezłośliwymi, zwłaszcza niedoborami odporności) występowało więcej przypadków toksycznego wpływu na układ oddechowy stopnia III/IV, prawdopodobnie z powodu zakażeń płuc istniejących przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.

Pieluszkowe zapalenie skóry

U małych dzieci może wystąpić pieluszkowe zapalenie skóry ze względu na wydalanie treosulfanu w moczu. Dlatego przez 6–8 godzin po każdej infuzji treosulfanu należy często zmieniać pieluchy.

Wynaczynienie

Treosulfan jest uważany za substancję drażniącą. Podanie dożylne należy przeprowadzić z zastosowaniem bezpiecznej techniki. Jeśli podejrzewa się wynaczynienie, należy wdrożyć ogólne środki bezpieczeństwa. Nie wykazano, by zalecane były jakiekolwiek specjalne środki ostrożności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji treosulfanu w przypadku stosowania chemioterapii wysokodawkowej.

Szczegółowe badania *in vitro* nie wykluczyły całkowicie potencjalnych interakcji między dużym stężeniem treosulfanu w osoczu a substratami CYP3A4, CYP2C19 lub glikoproteiny P (P-gp). Oparte na fizjologii modelowanie farmakokinetyczne przewidywało słabą (współczynnik AUC ≥1,25 i <2) do umiarkowanej (współczynnik AUC ≥2 i <5) interakcję dla CYP3A4, słabą interakcję dla CYP2C19 oraz nieistotną (współczynnik AUC <1,25) interakcję dla P-gp. Dlatego w czasie leczenia treosulfanem nie należy stosować produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. takrolimusu) będących substratami CYP3A4 lub CYP2C19.
Biorąc pod uwagę ogólny czas leczenia i odpowiednie właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. okres półtrwania), potencjał interakcji można zmniejszyć do „braku interakcji” (współczynnik AUC <1,25), jeśli wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze są podawane 2 godziny przed lub 8 godzin po 2-godzinnej infuzji dożylnej treosulfanu.

Wpływ treosulfanu na farmakokinetykę fludarabiny nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno aktywni seksualnie mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania treosulfanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Treosulfan jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy treosulfan przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia treosulfanem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Treosulfan może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 4.4). Mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Podobnie jak w przypadku innych alkilujących leków kondycjonujących, treosulfan może powodować zahamowanie czynności jajników i brak miesiączek z objawami menopauzy u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Treosulfan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre działania niepożądane treosulfanu, takie jak nudności, wymioty i zawroty głowy, mogą wpływać na te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głęboka mielosupresja/pancytopenia to pożądany efekt terapeutyczny leczenia kondycjonującego i występuje ona u wszystkich pacjentów. Parametry morfologii krwi zwykle wracają do normy po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (u dorosłych/dzieci i młodzieży) po opartym na treosulfanie leczeniu kondycjonującym poprzedzającym alloHSCT należą: zakażenia ogółem (10,1%/11,6%), zaburzenia żołądka i jelit (nudności [38,0%/26,4%], zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [36,4%/66,1%], wymioty [22,5%/42,1%], biegunka [14,4%/33,1%], ból brzucha [9,6%/17,4%]), zmęczenie (14,4%/1,7%), hepatotoksyczność (0,3%/26,4%), gorączka neutropeniczna (10,1%/1,7%), zmniejszenie apetytu (8,0%/0,8%), wysypka plamisto-grudkowa (5,2%/7,4%), świąd (2,8%/10,7%), łysienie (1,5%/9,9%), gorączka (4,1%/13,2%), obrzęk (6,2%/0,8%), wysypka (0,7%/5,8%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT [4,9%/10,7%]), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT [4,1%/6,6%]) i stężenia bilirubiny (17,1%/6,6%).

Dorośli

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli pochodzi z 5 badań klinicznych (z udziałem łącznie 613 pacjentów), w których oceniano stosowanie treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną jako leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT u dorosłych pacjentów. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m² pc. przez 3 kolejne dni.

Poniższe działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane pogrupowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania**	**Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	**Często** Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), posocznica[a] **Częstość nieznana** Wstrząs septyczny[c]	**Często** Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), posocznica[a] **Częstość nieznana** Wstrząs septyczny[c]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	**Częstość nieznana** Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	**Częstość nieznana** Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	**Bardzo często** Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna	**Bardzo często** Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	**Często** Nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Często** Zmniejszenie apetytu **Niezbyt często** Nieprawidłowa tolerancja glukozy, w tym hiperglikemia i hipoglikemia **Częstość nieznana** Kwasica[b]	**Często** Zmniejszenie apetytu **Niezbyt często** Nieprawidłowa tolerancja glukozy, w tym hiperglikemia i hipoglikemia **Częstość nieznana** Kwasica[b]
Zaburzenia psychiczne	**Często** Bezsenność **Niezbyt często** Stan splątania	**Częstość nieznana** Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	**Często** Ból głowy, zawroty głowy **Niezbyt często** Krwotok śródczaszkowy, obwodowa neuropatia czuciowa **Częstość nieznana** Encefalopatia, zaburzenia pozapiramidowe, omdlenia, parestezje	**Niezbyt często** Ból głowy **Częstość nieznana** Encefalopatia, krwotok śródczaszkowy, omdlenia, obwodowa neuropatia czuciowa

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia oka	**Częstość nieznana** Zespół suchego oka	
Zaburzenia ucha i błędnika	**Niezbyt często** Zawroty głowy	
Zaburzenia serca*	**Często** Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków, arytmia zatokowa) **Częstość nieznana** Zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy	**Niezbyt często** Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków, arytmia zatokowa) **Częstość nieznana** Zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	**Często** Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, napadowe zaczerwienienie skóry **Niezbyt często** Krwiak **Częstość nieznana** Zatorowość	**Niezbyt często** Nadciśnienie tętnicze **Częstość nieznana** Zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Często** Duszność, krwawienie z nosa **Niezbyt często** Zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła lub krtani, ból jamy ustnej i gardła, czkawka **Częstość nieznana** Ból krtani, kaszel, zaburzenia głosu	**Niezbyt często** Duszność **Częstość nieznana** Zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit*	**Bardzo często** Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty **Często** Ból w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność, zaparcia, zaburzenia połykania, ból brzucha, ból przełyku lub żołądka i jelit **Niezbyt często** Krwotok w jamie ustnej, rozdęcie jamy brzusznej, suchość w jamie ustnej **Częstość nieznana** Krwotok z żołądka, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, zapalenie odbytu	**Często** Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, ból brzucha **Niezbyt często** Wymioty, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, ból przełyku lub żołądka i jelit **Częstość nieznana** Krwotok z żołądka lub jamy ustnej, neutropeniczne zapalenie okrężnicy

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	**Niezbyt często** Choroba żylno-okluzyjna wątroby **Częstość nieznana** Hepatotoksyczność, hepatomegalia	**Częstość nieznana** Choroba żylno-okluzyjna wątroby, hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Często** Wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, świąd, łysienie **Niezbyt często** Rumień wielopostaciowy, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, suchość skóry **Częstość nieznana** Martwica lub owrzodzenie skóry, zapalenie skóry, przebarwienia skóry[d]	**Niezbyt często** Wysypka plamisto-grudkowa **Częstość nieznana** Martwica skóry, plamica, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	**Często** Ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból stawów **Niezbyt często** Ból mięśni	**Częstość nieznana** Ból kończyny, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Często** Ostra niewydolność nerek, krwiomocz **Niezbyt często** Ból dróg moczowych **Częstość nieznana** Niewydolność nerek, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego[c], bolesne oddawanie moczu	**Niezbyt często** Ostra niewydolność nerek **Częstość nieznana** Krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Stany osłabienia (zmęczenie, osłabienie, letarg) **Często** Obrzęk, gorączka[e], dreszcze **Niezbyt często** Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból	**Często** Zmęczenie **Częstość nieznana** Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, gorączka[e]

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Badania diagnostyczne	**Bardzo często** Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi **Często** Zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększona aktywność γ-GT, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, spadek masy ciała, wzrost masy ciała **Niezbyt często** Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi **Częstość nieznana** Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) we krwi	**Często** Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększona aktywność γ-GT **Niezbyt często** Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego **Częstość nieznana** Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi

* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

[a] Klinicznie lub mikrobiologiczne udokumentowane zakażenie z neutropenią stopnia 3. lub 4. (bezwzględna liczba neutrofilów [ang. *absolute neutrophil count*, ANC] < $1{,}0 \times 10^9$/l) i posocznica.

[b] Kwasica może być konsekwencją uwolnienia kwasu metanosulfonowego w wyniku aktywacji/rozszczepienia treosulfanu w osoczu.

[c] Opisy przypadków (>2) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie uzyskane z innych źródeł.

[d] Brązowe zabarwienie.

[e] Gorączka przy braku neutropenii definiowanej jako ANC < $1{,}0 \times 10^9$/l.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia ogółem

Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 10,1% (62/613). Obejmuje to częstość występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (50/613; 8,1%) oraz posocznicy ogółem (12/613; 2%). Najczęstszym rodzajem zakażenia było zakażenie płuc (10/62 [16,1%]). Do patogenów wywołujących zakażenia należały: bakterie (np. z rodzaju *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), wirusy (np. wirus cytomegalii [ang. *cytomegalovirus*, CMV], wirus Epsteina-Barr [ang. *Epstein-Barr virus*, EBV]) oraz grzyby (np. z rodzaju *Candida*). Posocznica ogółem obejmuje posocznicę (9/613; 1,5%), posocznicę gronkowcową (2/613; 0,3%) i posocznicę enterokokową (1/613; 0,2%). Częstość występowania zakażeń była najmniejsza u pacjentów leczonych treosulfanem w dawce 10 g/m² pc. na dobę od dnia -4 do dnia -2 (8,1%).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U jednego z 613 dorosłych pacjentów (0,2%) wystąpił wtórny nowotwór złośliwy (rak sutka). Inni badacze zgłosili kilka dodatkowych przypadków wtórnych nowotworów złośliwych po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Po długotrwałym leczeniu z zastosowaniem konwencjonalnych dawek doustnych treosulfanu u pacjentów z guzami litymi zaobserwowano ostrą białaczkę szpikową u 1,4% z 553 pacjentów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zaburzenia krwi zaobserwowano u 62 z 613 dorosłych pacjentów (10,1%). Najczęstszym działaniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (10,1%). Najmniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m² na dobę od dnia -4 do dnia -2 (4,4%). Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 14 (12, 20) dni w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 10 g/m² oraz 17,5 (14, 21) dnia w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 14 g/m².

Zaburzenia serca

Zaburzenia serca zaobserwowano u 21 pacjentów (3,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków (1,0%), częstoskurcz zatokowy (0,8%), częstoskurcz nadkomorowy (0,3%) oraz dodatkowe skurcze komorowe (0,3%). Zaobserwowano pojedyncze przypadki zatrzymania akcji serca, niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego. Najmniejszą częstość występowania zaburzeń serca obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m² na dobę od dnia -4 do dnia -2 (2,6%).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zaobserwowano u 379 pacjentów (61,8%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (38,0%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (36,4%), wymioty (22,5%), biegunka (14,4%) oraz ból brzucha (9,6%). Najmniejszą częstość występowania tych działań niepożądanych obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m²m² pc. na dobę od dnia -4 do dnia -2 (odpowiednio 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% i 6,7%).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ogólna częstość występowania choroby żylno-okluzyjnej wątroby wynosiła 0,8% (5/613). Chorobę żylno-okluzyjną wątroby obserwowano tylko w przypadku schematu dawkowania 14 g/m² pc. treosulfanu na dobę. Żaden z przypadków nie prowadził do zgonu ani nie stanowił zagrożenia dla życia.

Dzieci i młodzież

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z dwóch badań klinicznych (z udziałem łącznie 121 pacjentów: mediana wieku 7 lat [zakres: 0–17 lat]), w których podawano treosulfan w skojarzeniu z fludarabiną (i w większości przypadków dodatkowo z tiotepą) jako leczenie kondycjonujące poprzedzające alloHSCT dzieciom i młodzieży z nowotworami złośliwymi i chorobami niezłośliwymi. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m² pc. przez trzy kolejne dni.

Poniższe działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane pogrupowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania**	**Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	**Bardzo często** Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)	**Często** Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	**Częstość nieznana** Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem[a]	**Częstość nieznana** Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem[a]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	**Bardzo często** Mielosupresja, pancytopenia **Częstość nieznana** Gorączka neutropeniczna	**Bardzo często** Mielosupresja, pancytopenia **Częstość nieznana** Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Częstość nieznana** Zasadowica, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipomagnezemia, zmniejszenie apetytu	**Częstość nieznana** Zasadowica
Zaburzenia układu nerwowego*	**Często** Ból głowy **Częstość nieznana** Napady drgawkowe, parestezje	**Częstość nieznana** Parestezje
Zaburzenia oka	**Częstość nieznana** Krwotok spojówkowy, zespół suchego oka	
Zaburzenia naczyniowe	**Częstość nieznana** Zespół przesiąkania włośniczek, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	**Częstość nieznana** Zespół przesiąkania włośniczek, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Często** Ból jamy ustnej i gardła, krwawienie z nosa **Częstość nieznana** Hipoksja, kaszel	**Częstość nieznana** Hipoksja
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha **Często** Zaburzenia połykania, zapalenie odbytu, ból w jamie ustnej **Częstość nieznana** Neutropeniczne zapalenie okrężnicy, niestrawność, zapalenie odbytnicy, ból dziąseł, ból przełyku, zaparcia	**Bardzo często** Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych **Często** Zaburzenia połykania, biegunka, nudności, wymioty **Częstość nieznana** Neutropeniczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, ból przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	**Bardzo często** Hepatotoksyczność **Częstość nieznana** Choroba żylno-okluzyjna wątroby, hepatomegalia	

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Bardzo często** Świąd, łysienie **Często** Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka, rumień, pokrzywka, ból skóry, przebarwienia skóry[b] **Częstość nieznana** Owrzodzenie skóry, rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pieluszkowe zapalenie skóry[a]	**Często** Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa **Częstość nieznana** Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	**Częstość nieznana** Ból kończyny	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Częstość nieznana** Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, krwiomocz	**Częstość nieznana** Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	**Częstość nieznana** Rumień moszny, ból prącia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Gorączka[c] **Często** Dreszcze **Częstość nieznana** Obrzęk twarzy, zmęczenie, ból	
Badania diagnostyczne	**Bardzo często** Zwiększona aktywność AlAT **Często** Zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego **Częstość nieznana** Zwiększona aktywność γ-GT	**Często** Zwiększona aktywność AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi **Częstość nieznana** Zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność γ-GT, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego

* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

[a] Opisy przypadków (>1) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie uzyskane z innych źródeł.

[b] Brązowe zabarwienie.

[c] Gorączka przy braku neutropenii definiowanej jako ANC < $1{,}0 \times 10^9$/l.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń u 121 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosiła 11,6% (14/121), była więc porównywalna z częstością obserwowaną u dorosłych. Stwierdzono większą częstość występowania w grupie młodzieży w wieku 12–17 lat (6/39 [15,4%]) w porównaniu z młodszymi dziećmi (7/59 [11,9%]).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zgłoszono jeden przypadek wtórnego nowotworu złośliwego (zespół mielodysplastyczny) u dziecka około 12 miesięcy po leczeniu kondycjonującym niedokrwistości sierpowatokrwinkowej opartym na treosulfanie.
Inni badacze zgłosili sześć przypadków wtórnych nowotworów złośliwych po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Pięciu pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymało alloHSCT z powodu pierwotnych niedoborów odporności, tj. chorób, które same w sobie są związane ze zwiększonym ryzykiem nowotworów. Wystąpił u nich zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka limfoblastyczna i mięsak Ewinga. U jednego pacjenta z limfohistiocytozą hemofagocytarną wystąpiła wtórna młodzieńcza przewlekła białaczka szpikowa.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 22 (17, 26) dni w przypadku dzieci i młodzieży z nowotworami złośliwymi oraz 20 (15, 25) dni w przypadku pacjentów z chorobami niezłośliwymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Napady drgawkowe w przebiegu zakaźnego zapalenia mózgu zgłoszono u jednego z 121 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. W raporcie z badania przeprowadzonego z inicjatywy badacza u dzieci i młodzieży z pierwotnymi niedoborami odporności podano pięć przypadków napadów drgawkowych występujących po zastosowaniu schematów leczenia kondycjonującego opartych na treosulfanie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Głównym działaniem toksycznym treosulfanu jest nasilona mieloablacja i pancytopenia. Ponadto może wystąpić kwasica, toksyczność skórna, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej żołądka. W sytuacjach innych niż przygotowanie do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalecaną dawkę treosulfanu uznano by za prowadzącą do przedawkowania. Nie jest znane swoiste antidotum na przedawkowanie treosulfanu. Należy ściśle monitorować stan hematologiczny pacjenta i zastosować odpowiednio intensywne leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań lekarskich.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AB02

Mechanizm działania

Treosulfan to prolek dwufunkcyjnego leku alkilującego wykazującego aktywność cytotoksyczną względem krwiotwórczych komórek prekursorowych. Aktywność treosulfanu wynika z samoistnego przekształcenia do monoepoksydowej postaci pośredniej i L-diepoksybutanu (patrz punkt 5.2). Wytwarzane epoksydy alkilują centra nukleofilowe kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i mają zdolność wytwarzania wiązań poprzecznych DNA, które uważa się za odpowiedzialne za zmniejszenie liczby komórek macierzystych i działania przeciwnowotworowego.

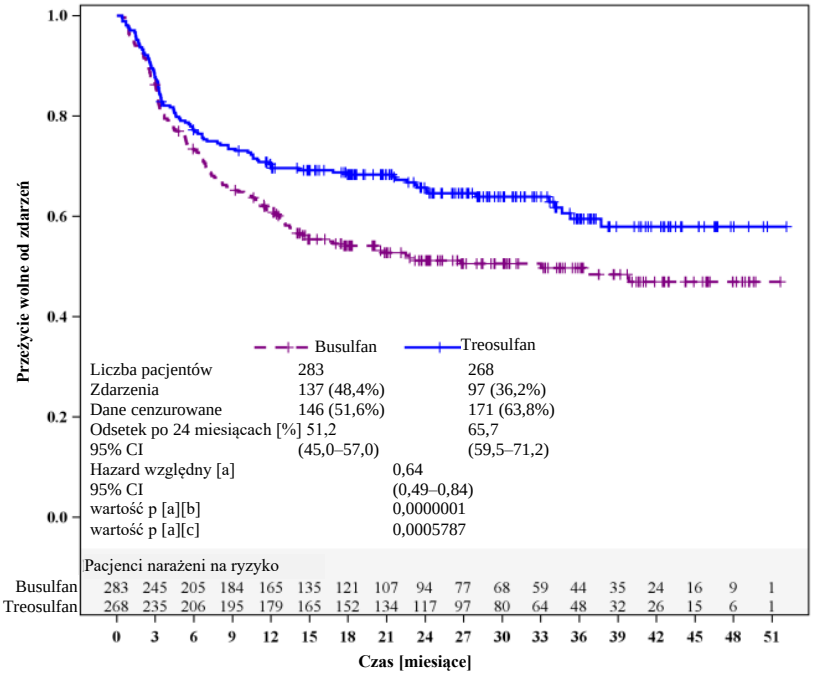
Działanie farmakodynamiczne

Treosulfan wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbiałaczkowej. Wykazano to na przykładzie przeszczepiania chłoniaków/białaczek, mięsaków i raków wątroby u myszy i szczurów, przeszczepów ksenogenicznych nowotworów ludzkich, biopsji nowotworów u ludzi oraz linii komórkowych.
Immunosupresyjne działanie treosulfanu przypisuje się jego toksycznemu oddziaływaniu na pierwotne i ustalone komórki progenitorowe, limfocyty T i komórek NK, zmniejszaniu komórkowości pierwotnych i wtórnych narządów limfatycznych oraz zapobieganiu wystąpieniu tzw. burzy cytokinowej poprzedzającej chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD) i odgrywającej rolę w patogenezie choroby żylno-okluzyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W podstawowym badaniu fazy III dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i zwiększonym ryzykiem związanym ze standardowym leczeniem kondycjonującym z powodu starszego wieku (≥50 lat) lub chorób towarzyszących (indeks chorób towarzyszących swoisty dla przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [ang. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] >2) przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat leczenia kondycjonującego z zastosowaniem 3 dawek po 10 g/m² pc. treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FT_{10}; n = 268) lub schemat leczenia dożylnego z zastosowaniem busulfanu (dawka całkowita 6,4 mg/kg mc.) w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FB2; n = 283) w przygotowaniu do alloHSCT. U 64% pacjentów występowała AML, a u 36% występował MDS. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 31–70 lat); 25% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat.
Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) po 2 latach. Zdarzenia definiowano jako nawrót choroby, niepowodzenie przeszczepienia lub zgon (zależnie od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej). Wykazano statystycznie co najmniej równoważność (ang. *non-inferiority*) schematu FT_{10} względem porównywanego schematu FB2. Wartość p wynosząca 0,0005787 oznacza wyższość treosulfanu nad busulfanem (rycina 1).

Rycina 1. Estymacja Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od zdarzeń (pełna analiza).



[a] Skorygowano względem rodzaju dawcy jako czynnika oraz grupy ryzyka i ośrodka jako warstwy z zastosowaniem modelu regresji Coxa.
[c]W przypadku testowania co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.
[c]W przypadku testowania wyższości (ang. *superiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.

Wyniki analiz EFS po 2 latach prowadzone w różnych wstępnie zdefiniowanych podgrupach (rodzaj dawcy, grupa ryzyka, choroba, grupa wiekowa, wartość wskaźnika HCT-CI, występowanie remisji w momencie włączenia do badania oraz różnorodne kombinacje tych parametrów) zawsze przemawiały na korzyść schematu leczenia treosulfanem (hazard względny [ang. *hazard ratio*, HR] w przypadku schematu FT_{10} w porównaniu ze schematem FB2 <1), z jednym tylko wyjątkiem (grupa ryzyka II pacjentów ze zgodnymi dawcami rodzinnymi [ang. *matched related donor*, MRD]; HR: 1,18 [95% CI: 0,61–2,26]).
Dodatkowe wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wyniki leczenia po 24 miesiącach (pełna analiza)

Parametr	**Treosulfan**	**Busulfan**	**Hazard względny[b] (95% CI)**	**wartość p[b]**
Liczba pacjentów	268	283		
Przeżycie całkowite[a]; % (95% CI)	72,7 (66,8–77,8)	60,2 (54,0–65,8)	0,64 (0,48–0,87)	0,0037
Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji; % (95% CI)	22,0 (16,9–27,1)	25,2 (20,0–30,3)	0,82 (0,59–1,16)	0,2631
Skumulowana częstość występowania zgonu związanego z przeszczepieniem; % (95% CI)	12,8 (9,2–17,7)	24,1 (19,1–30,2)	0,52 (0,34–0,82)	0,0043
[a] W oparciu o estymacje Kaplana-Meiera. [b] Skorygowano względem rodzaju dawcy, grupy ryzyka i ośrodka z zastosowaniem modelu regresji Coxa.				

Wyniki dotyczące GvHD przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Skumulowana częstość występowania GvHD (pełna analiza).

Parametr	**Treosulfan**	**Busulfan**	**wartość p**
Liczba pacjentów	268	283	
Ostra GvHD, wszystkie stopnie; % (95% CI)	52,8 (46,8–58,8)	57,2 (51,5–63,0)	0,2038
Ostra GvHD, stopnie III/IV; % (95% CI)	6,4 (3,4–9,3)	8,1 (4,9–11,3)	0,4267
Przewlekła GvHD[a]; % (95% CI)	61,7 (55,1–68,3)	60,3 (53,8–66,7)	0,9964
Rozległa przewlekła GvHD[a]; % (95% CI)	19,8 (14,5–25,1)	28,6 (22,5–34,7)	0,0750
[a] *Przez okres do 2 lat po alloHSCT.*			

Dane na temat leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie (schemat FT_{14} ± tiotepa; patrz punkt 4.2) u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są ograniczone. Głównymi wskazaniami do stosowania alloHSCT z leczeniem kondycjonującym treosulfanem u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są hemoglobinopatie (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia większa), pierwotne niedobory odporności, zaburzenia hemofagocytarne, zaburzenia związane z regulacją immunologiczną i niewydolność szpiku kostnego.

W jednym badaniu 31 pacjentów z chorobami niezłośliwymi leczono z zastosowaniem schematu FT_{14} w skojarzeniu z globuliną antytymocytarną. Zakres wieku pacjentów wynosił od 0,4 do 30,5 roku, a u 29% stwierdzono wartości wskaźnika HCT-CI >2. U wszystkich pacjentów doszło do odbudowy szpiku, a mediana czasu do odbudowy neutrofilów wynosiła 21 dni (zakres: 12–46 dni). Prognozowane przeżycie całkowite po dwóch latach wynosiło 90%. Całkowitą odpowiedź na leczenie, stwierdzaną na podstawie objawów klinicznych i wyników testów laboratoryjnych, zaobserwowano u 28 (90%) pacjentów (Burroughs LM i wsp., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996–2003).

Włoska grupa badawcza prowadziła leczenie 60 pacjentów z talasemią większą (zakres wieku: 1-37 lat, w tym 12 osób dorosłych) z zastosowaniem schematu FT_{14} w skojarzeniu z tiotepą. Odbudowę szpiku stwierdzono u wszystkich pacjentów poza jednym, który zmarł w dniu +11. Mediana czasu do odbudowy neutrofilów i płytek krwi wynosiła 20 dni. Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy (zakres: 4–73 miesięcy), a prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach było równe 93% (95% CI: 83–97%). Nie stwierdzono różnic w wyniku leczenia między dziećmi a osobami dorosłymi (Bernardo ME i wsp.; Blood 2012; 120(2):473–6).

W retrospektywnym porównaniu leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie (n = 16) i opartego na busulfanie (n = 81) u dorosłych pacjentów stwierdzono w dużej mierze porównywalne wartości odsetka przeżycia (odpowiednio 70,3 ± 15,1% i 69,3 ± 5,5%), natomiast ryzyko wystąpienia ostrej GvHD było mniejsze w grupie otrzymującej treosulfan (iloraz szans: 0,28; 95% CI: 0,12–0,67; p = 0,004) (Caocci G i wsp.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303–1310).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie oceniano u 70 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL), AML, MDS lub młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML), którzy otrzymywali schemat leczenia kondycjonującego zawierający treosulfan i fludarabinę z dodatkiem tiotepy (n = 65) lub bez tiotepy (n = 5). Dawkę treosulfanu dostosowywano do powierzchni ciała pacjenta i podawano 10, 12 lub 14 g/m² powierzchni ciała na dobę w postaci dwugodzinnej infuzji dożylnej w dniu -6, -5 i -4 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Łącznie 37 pacjentów (52,9%) było w wieku poniżej 12 lat.

U żadnego pacjenta nie wystąpiło pierwotne niepowodzenie przeszczepienia, jednak u jednego chorego na ALL doszło do wtórnego niepowodzenia przeszczepienia. Częstość występowania całkowitego chimeryzmu dawcy wynosiła 94,2% (90% CI: 87,2–98,0%) w czasie wizyty w dniu +28,

91,3% (90% CI: 83,6–96,1%) w czasie wizyty w dniu +100 oraz 91,2% (90% CI: 82,4–96,5%) w czasie wizyty w miesiącu 12.

Przeżycie całkowite po 24 miesiącach wynosiło 85,7% (90% CI: 77,1–91,2%). Ogółem zmarło 12 z 70 pacjentów (17,1%): 8 z powodu nawrotu/progresji, a 4 z przyczyn związanych z przeszczepieniem. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon związany z przeszczepieniem do dnia +100 po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (pierwszorzędowy punkt końcowy), wynosił 98,6% (90% CI: 93,4–99,9%). Odnotowano jeden zgon związany z przeszczepieniem/leczeniem przed dniem +100 po przeszczepieniu. Śmiertelność związana z przeszczepieniem po 24 miesiącach wynosiła 4,6% (90% CI: 1,8–11,4%). U szesnastu pacjentów stwierdzono nawrót/progresję. Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji wynosiła 23,0% (90% CI: 14,7–31,3%) w miesiącu +24.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie/fludarabinie ± tiotepie oceniano dalej u 51 pacjentów z chorobami niezłośliwymi (pierwotny niedobór odporności, hemoglobinopatia, wrodzona wada metabolizmu i zespoły niewydolności szpiku kostnego). Dawkę treosulfanu dostosowywano do powierzchni ciała pacjenta i podawano 10, 12 lub 14 g/m² powierzchni ciała na dobę w postaci dwugodzinnej infuzji dożylnej w dniu -6, -5 i -4 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). W trakcie badania schemat dawkowania dostosowywano względem kategorii odnoszących się do powierzchni ciała dla różnych dawek, w wyniku czego tylko 2 pacjentów otrzymało większą dawkę w porównaniu z początkowym schematem dawkowania. Pięćdziesięciu poddawanych ocenie pacjentów leczonych za pomocą referencyjnego schematu kondycjonującego opartego na busulfanie/fludarabinie ± tiotepie stanowiło aktywną grupę kontrolną. Dawkę busulfanu dostosowywano do masy ciała pacjenta i podawano od 3,2 do 4,8 mg/kg mc./dobę w dniach -7, -6, -5 i -4. Większość uczestników badania (84% w obydwu grupach) otrzymywało zintensyfikowany schemat obejmujący tiotepę podawaną w 2 pojedynczych dawkach 5 mg/kg masy ciała w dniu -2. Większość pacjentów była w wieku od 28 dni do 11 lat (88,2% w grupie otrzymującej treosulfan i 80% w grupie otrzymującej busulfan). W tym badaniu nie kontrolowano alfa dla testów wielokrotnych. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon związany z przeszczepieniem (leczeniem) do dnia +100 (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosił 100,0% (90% CI 94,3%–100,0%) w grupie otrzymującej treosulfan i 90,0% (90% CI 80,1%–96,0%) w grupie otrzymującej busulfan. Przeżycie całkowite po 1. roku wynosiło 96,1% (90% CI 88,0%–98,8%) w przypadku otrzymywania treosulfanu i 88,0% w przypadku otrzymywania busulfanu (90% CI 77,9%–93,7%). Łącznie u 2 pacjentów (3,9%) w grupie otrzymującej treosulfan i 2 pacjentów (4,0%) w grupie otrzymującej busulfan doszło do pierwotnego niepowodzenia przeszczepienia, podczas gdy wtórne niepowodzenie przeszczepienia zgłoszono u 9 pacjentów (18,4%) otrzymujących leczenie kondycjonujące oparte na treosulfanie. Odsetek całkowitego chimeryzmu dawcy był porównywalny między grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Treosulfan to prolek, który w warunkach fizjologicznych (pH 7,4; 37°C) ulega samoistnemu przekształceniu do monoepoksydowej postaci pośredniej i L-diepoksybutanu o okresie półtrwania wynoszącym 2,2 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane pod koniec infuzji. Maksymalne stężenie w osoczu (średnia ± SD) u dorosłych pacjentów po 2-godzinnej infuzji dożylnej treosulfanu w dawce 10, 12 lub 14 g/m² pc. wynosiło odpowiednio 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml i 494 ± 126 µg/ml.

Dystrybucja

Treosulfan ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, jednak jego przenikanie przez barierę krew-mózg jest stosunkowo ograniczone (patrz punkt 5.3). Objętość dystrybucji u dorosłych pacjentów wynosi

około 20–30 litrów. Nie zaobserwowano kumulacji dawki w przypadku stosowania zalecanego codziennego leczenia przez trzy kolejne dni.
Treosulfan nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W warunkach fizjologicznych (pH 7,4; temperatura: 37°C) farmakologicznie nieaktywny treosulfan ulega samoistnemu (nieenzymatycznemu) przekształceniu do monoepoksydowej postaci pośredniej (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksybutano-3,4-diol-4-metanosulfonian) i ostatecznie do L-diepoksybutanu (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksybutan).
Treosulfan nie hamuje enzymów CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 lub CYP3A4 przy zastosowaniu testosteronu jako substratu. Treosulfan był jednak odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, a także CYP3A4 przy użyciu midazolamu jako substratu. Treosulfan nie hamuje transportu substratów za pośrednictwem różnych białek transportowych, z wyjątkiem P-gp i MATE2 w bardzo dużych stężeniach.

Eliminacja

Stężenie treosulfanu w osoczu zmniejsza się w sposób wykładniczy, co można najlepiej opisać za pomocą procesu eliminacji pierwszego rzędu w modelu dwukompartmentowym.
Okres półtrwania w fazie końcowej ($T_{1/2ß}$) podawanego dożylnie treosulfanu (w dawce do 47 g/m² pc.) wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Około 25–40% dawki treosulfanu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin, z czego niemal 90% w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu.

Liniowość lub nieliniowość

Analiza regresji pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$) względem dawki treosulfanu wskazywała na korelację liniową.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki treosulfanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ponieważ u tych pacjentów zazwyczaj wyklucza się możliwość przeprowadzenia alloHSCT. Około 25–40% treosulfanu jest wydalane w moczu, nie zaobserwowano jednak wpływu czynności nerek na klirens nerkowy treosulfanu.

Dzieci i młodzież

Konwencjonalne obliczanie dawki oparte tylko na wynikach pomiaru powierzchni ciała skutkuje istotnie większą ekspozycją (AUC) u małych dzieci i niemowląt, u których powierzchnia ciała jest mała w porównaniu z młodzieżą czy dorosłymi. Z tego powodu dawkę treosulfanu u dzieci i młodzieży należy dostosować do powierzchni ciała (patrz punkt 4.2), co prowadzi do porównywalnej ekspozycji na treosulfan u dzieci we wszystkich grupach wiekowych, odpowiadającej ekspozycji na dawkę 3 x 14 g/m² u dorosłych.
Średni pozorny okres półtrwania w fazie końcowej treosulfanu był porównywalny w różnych grupach wiekowych i wynosił od 1,3 do 1,6 godziny.
Ocena farmakokinetyczna/farmakodynamiczna nie wykazała znaczącej różnicy w zakresie czasu do odbudowy szpiku jako funkcji AUC.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Czterotygodniowe podprzewlekłe, dożylne leczenie szczurów prowadziło do zmian hematologicznych w postaci zmniejszonej liczby leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenia względnej masy śledziony i grasicy w kontekście zaniku tkanki limfatycznej oraz zahamowania czynności szpiku kostnego. Stwierdzono nacieki limfohistiocytarne w mięśniach szkieletowych i zmiany

histopatologiczne w pęcherzu moczowym. Objawy krwiomoczu obserwowano przede wszystkim u samców.
Ze względu na alkilujący mechanizm działania treosulfan jest określany jako związek genotoksyczny o działaniu rakotwórczym. Nie przeprowadzono swoistych badań toksycznego wpływu treosulfanu na rozród i rozwój u zwierząt. Jednak w trakcie badań dotyczących toksyczności przewlekłej u szczurów obserwowano istotny wpływ na spermatogenezę i czynność jajników. W opublikowanej literaturze znajdują się doniesienia o gonadotoksyczności treosulfanu u samców i samic myszy przed wejściem i po wejściu w okres dojrzewania.
Opublikowane dane na temat stosowania L-diepoksybutanu (produktu przekształcenia treosulfanu wykazującego właściwości alkilujące) u myszy i szczurów wskazują na zaburzenia płodności, rozwoju macicy i jajników oraz powstawania plemników.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach toksyczności prowadzonych na młodych szczurach treosulfan wywoływał nieznaczne opóźnienie rozwoju fizycznego i w niewielkim stopniu opóźniał punkt czasowy otwarcia pochwy u samic szczurów. Treosulfan w bardzo małym stopniu przenikał przez barierę krew-mózg u szczurów. Stężenie treosulfanu w tkance mózgu było o 95–98% mniejsze niż w osoczu. Stwierdzono jednak około 3–krotnie większą ekspozycję w tkance mózgu młodych szczurów w porównaniu z młodymi osobnikami dorosłymi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
5 lat

Roztwór do infuzji po rekonstytucji
Wykazano, że po rekonstytucji z zastosowaniem roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 dni w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiedzialna jest osoba podająca produkt.
Nie przechowywać w lodówce (2°C–8°C), gdyż może to powodować wytrącanie osadu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem, zawierająca 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem, zawierająca 5 g treosulfanu.

Produkt leczniczy Trecondi jest dostępny w opakowaniach po 1 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jak w przypadku wszystkich substancji cytotoksycznych, podczas pracy z treosulfanem należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Rekonstytucję produktu leczniczego powinien wykonać przeszkolony personel. Pracując z treosulfanem, należy unikać wdychania oparów oraz kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi (zaleca się stosowanie odpowiednich środków ochrony: rękawiczek jednorazowych, okularów, fartucha i maski). Zanieczyszczone części ciała należy dokładnie przemyć wodą z mydłem, a oczy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli to możliwe, zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym stole laboratoryjnym wyposażonym w przepływ laminarny i pokrytym nieprzepuszczającą płynów jednorazową folią absorpcyjną. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) stosowanych do rekonstytucji cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszystkie strzykawki i zestawy należy stosować ze złączami Luer lock. Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu zminimalizowania ciśnienia i ewentualnego powstawania aerozoli. Tworzenie aerozoli można także zmniejszyć przez zastosowanie igły odpowietrzającej.
Kobiety w ciąży powinny być wykluczone z prac związanych ze środkami cytotoksycznymi.

Instrukcja rekonstytucji treosulfanu:
1. Rekonstytucję treosulfanu wykonuje się w oryginalnym szklanym pojemniku. Porcje roztworu treosulfanu po rekonstytucji można łączyć w większej szklanej fiolce bądź worku wykonanym z PVC lub PE.
2. Aby uniknąć problemów z rozpuszczaniem, należy ogrzać rozpuszczalnik, tj. roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), do temperatury 25–30°C (nie wyższej), na przykład w łaźni wodnej.
3. Wstrząsając, delikatnie usunąć proszek z treosulfanem z wewnętrznej powierzchni fiolki. Czynność ta jest bardzo ważna, ponieważ zawilgocenie proszku przywierającego do powierzchni powoduje jego zbrylanie. Jeśli do tego dojdzie, energicznie wstrząsać fiolką, aby rozpuścić zbrylony proszek.
4. Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 1 g treosulfanu w 20 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).
   Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 5 g treosulfanu w 100 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).

W celu przygotowania roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można zmieszać równe objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) oraz wody do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór zawiera 50 mg treosulfanu na ml i ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu. Nie należy stosować roztworów wykazujących jakiekolwiek ślady wytrącania się osadu.

Treosulfan ma działanie mutagenne i rakotwórcze. Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do przygotowania i podania roztworu należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w przypadku leków przeciwnowotworowych, przestrzegając obowiązujących przepisów prawa dotyczących utylizacji niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 fiolka)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 fiolek)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 fiolka)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 fiolek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 stycznia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.