

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trecondi 1 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Trecondi 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trecondi 1 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține treosulfan 1 g.

Trecondi 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține treosulfan 5 g.

În formă reconstituită, conform pct. 6.6, 1 ml de soluție perfuzabilă conține treosulfan 50 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Treosulfanul în combinație cu fludarabină este indicat ca parte a tratamentului de condiționare, anterior transplantului de celule stem alogene hematopoietice (alloHSCT) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de o lună, cu boli maligne și non-maligne.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea treosulfanului trebuie supravegheată de către un medic cu experiență în tratamentul de condiționare urmat de alloHSCT.

Doze

Adulți cu boală malignă

Treosulfanul este administrat în combinație cu fludarabină.

Doza recomandată și schema de administrare sunt:

- Treosulfan 10 g/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de două ore, administrat timp de trei zile consecutiv (ziua -4, -3, -2) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de treosulfan este de 30 g/m²;
- Fludarabină 30 mg/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 0,5 ore, administrată timp de cinci zile consecutiv (ziua -6, -5, -4, -3, -2) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de fludarabină este de 150 mg/m²;
- Treosulfanul trebuie administrat înaintea fludarabinei în zilele -4, -3, -2 (schema FT₁₀).

Adulți cu boală non-malignă

Treosulfan este administrat în combinație cu fludarabină, cu sau fără tiotepa.

Doza recomandată și schema de administrare sunt:

- Treosulfan 14 g/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, administrat timp de trei zile consecutiv (ziua -6, -5, -4) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de treosulfan este de 42 g/m²;
- Fludarabină 30 mg/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 0,5 ore, administrată timp de cinci zile consecutiv (ziua -7, -6, -5, -4, -3) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de fludarabină este de 150 mg/m²;
- Treosulfanul trebuie administrat înaintea fludarabinei în zilele -6, -5, -4 (schema FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg de două ori pe zi, administrată sub formă de două perfuzii intravenoase cu durată de 2-4 ore, în ziua -2, înaintea perfuziei cu celule stem (ziua 0).

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu vârsta peste 1 lună

Treosulfan este administrat în combinație cu fludarabină, cu tiotepa (schema intensivă; schema FT₁₀₋₁₄TT) sau fără tiotepa (schema FT₁₀₋₁₄).

Doza recomandată și schema de administrare sunt:

- Treosulfan 10–14 g/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, administrat timp de trei zile consecutiv (ziua -6, -5, -4) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de treosulfan este de 30–42 g/m²;
Doza de treosulfan trebuie ajustată la suprafața corporală a pacientului după cum urmează (vezi pct. 5.2):

Suprafața corporală (m ²)	Doza de treosulfan (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 și < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabină 30 mg/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 0,5 ore, administrată timp de cinci zile consecutiv (ziua -7, -6, -5, -4, -3) înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Doza totală de fludarabină este de 150 mg/m²;
- Treosulfanul trebuie administrat înaintea fludarabinei;
- Tiotepa (schemă intensivă 5 mg/kg de două ori pe zi), administrată sub formă de două perfuzii intravenoase cu durată de 2–4 ore, în ziua -2, înaintea perfuziei cu celule stem (ziua 0).

Siguranța și eficacitatea treosulfanului la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost încă stabilite.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la niciun grup populațional de vârstnici.

Insuficiența renală și hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru insuficiența ușoară sau moderată, însă treosulfanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență severă (vezi pct 4.3).

Mod de administrare

Treosulfan este destinat pentru administrare intravenoasă sub formă de perfuzie cu durată de două ore.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Când manipulați treosulfanul, trebuie evitate inhalarea, contactul cu pielea sau contactul cu membranele mucoase. Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze medicamente citotoxice.

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată utilizând o tehnică sigură, pentru a se evita extravazarea (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă
- Boală infecțioasă activă necontrolată
- Insuficiență cardiacă, pulmonară, hepatică și renală severă, concomitentă
- Anemie Fanconi și alte afecțiuni care afectează repararea ADN-ului
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrare de vaccin viu

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Mielosupresia profundă cu pancitopenie reprezintă efectul terapeutic dorit al tratamentului de condiționare pe bază de treosulfan, care apare la toți pacienții. Prin urmare, este recomandată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine până la regenerarea sistemului hematopoietic. În timpul fazelor de neutropenie severă (durata mediană a perioadei neutropenice este 14–17,5 zile la adulți și 20-22 zile la copii și adolescenți), riscul de infecție este crescut. Prin urmare, trebuie avut în vedere tratamentul antiinfecțios profilactic sau empiric (bacterian, viral, fungic). Trebuie administrată terapie de susținere cu factori de creștere (G-CSF, GM-CSF), masă trombocitară și/sau eritrocitară conform indicațiilor.

Neoplazii maligne secundare

Neoplaziile maligne secundare sunt complicații bine stabilite la supraviețuitorii pe termen lung după alloHSCT. Nu se cunoaște în ce măsură treosulfanul contribuie la apariția acestora. Riscul posibil de neoplazie malignă secundară trebuie explicat pacientului. Pe baza datelor obținute la om, treosulfanul a fost clasificat de către Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) ca fiind un carcinogen uman.

Mucozită

Mucozita orală (inclusiv cu severitate de grad înalt) este o reacție adversă foarte frecventă a tratamentului de condiționare pe bază de treosulfan, urmat de alloHSCT (vezi pct. 4.8). Este recomandată utilizarea profilaxiei mucozitei (de exemplu antimicrobiene topice, protectoare de barieră, gheață și o igienă orală adecvată).

Vaccinuri

Utilizarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate nu este recomandată.

Fertilitatea

Treosulfanul poate afecta fertilitatea. Prin urmare, bărbaților tratați cu treosulfan li se recomandă să nu conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament și să solicite asistență cu privire la crioconservarea spermei înaintea tratamentului, din cauza posibilității de infertilitate ireversibilă provocată de terapia cu treosulfan.

Supresia ovariană și amenoreea cu simptome de menopauză apar frecvent la pacientele aflate la premenopauză (vezi pct. 4.6).

Copii și adolescenți

Convulsii

Au existat raportări izolate de convulsii la sugari (vârsta ≤ 4 luni) cu imunodeficiențe primare după tratamentul de condiționare cu treosulfan în combinație cu fludarabină sau ciclofosfamidă. Prin urmare, sugarii cu vârsta ≤ 4 luni trebuie monitorizați pentru semne de reacții adverse neurologice. Deși nu se poate dovedi că treosulfanul a fost cauza, trebuie avută în vedere utilizarea profilaxiei cu clonazepam pentru copiii cu vârsta mai mică de 1 an.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

A existat o asociere semnificativă între vârstă și toxicitatea respiratorie la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat tratament de condiționare pe bază de treosulfan.

Copiii cu vârsta mai mică de un an (în principal cu boli non-maligne, în special imunodeficiențe) au prezentat mai multe toxicități respiratorii de gradul III/IV, posibil din cauza infecțiilor pulmonare preexistente înaintea începerii tratamentului de condiționare.

Dermatită de scutec

Dermatita de scutec poate să apară la copiii mici, din cauza excreției treosulfanului în urină. Prin urmare, scutecele trebuie schimbate frecvent, timp de până la 6-8 ore după fiecare perfuzie cu treosulfan.

Extravazare

Treosulfanul este considerat iritant. Administrarea intravenoasă trebuie efectuată utilizând o tehnică sigură. Dacă este suspionată extravazarea, trebuie luate măsuri generale de siguranță. Nicio măsură specifică nu s-a dovedit a fi recomandabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-a observat nicio interacțiune a treosulfanului în cadrul chimioterapiei cu doze mari.

Studiile detaliate *in vitro* nu au exclus complet interacțiunile potențiale dintre concentrațiile plasmatice înalte de treosulfan și CYP3A4, CYP2C19 sau substraturile glicoproteinei P (P-gp).

Modelarea farmacocinetică bazată pe fiziologie a prezis o interacțiune slabă (raport ASC $\geq 1,25$ și < 2) până la moderată (raport ASC ≥ 2 și < 5) pentru CYP3A4, o interacțiune slabă pentru CYP2C19 și o interacțiune neglijabilă (raport ASC $< 1,25$) pentru P-gp. Prin urmare, medicamentele cu indice terapeutic mic (de exemplu tacrolimus) care sunt substraturi ale CYP3A4 sau CYP2C19 nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu treosulfan.

Având în vedere planificarea generală în timp a tratamentelor și proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor respective utilizate concomitent (de exemplu timpul de înjumătățire plasmatică), potențialul de interacțiune poate fi redus la „fără interacțiune” (raport ASC $< 1,25$) dacă toate medicamentele utilizate concomitent sunt administrate cu 2 ore înainte sau 8 ore după perfuzia intravenoasă cu treosulfan, cu durata de 2 ore.

Nu se cunoaște efectul treosulfanului asupra farmacocineticii fludarabinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Atât bărbații activi sexual, cât și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 6 luni după tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea treosulfanului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Treosulfan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă treosulfanul se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu treosulfan.

Fertilitatea

Treosulfanul poate afecta fertilitatea la bărbați și femei (vezi pct. 4.4). Bărbații trebuie să solicite asistență cu privire la crioconservarea spermei înainte de tratament, din cauza posibilității de infertilitate ireversibilă.

După cum se cunoaște în cazul altor agenți de condiționare alchilanți, treosulfanul poate provoca supresie ovariană și amenoree cu simptome de menopauză la femeile aflate la premenopauză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Treosulfanul are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este probabil ca anumite reacții adverse ale treosulfanului, cum sunt greața, vărsăturile sau amețeala, să afecteze aceste capacități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mielosupresia profundă/pancitopenia reprezintă efectul terapeutic dorit al tratamentului de condiționare pe bază de treosulfan și apare la toți pacienții. Numărul de celule sanguine se reface de obicei după HSCT.

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate (pacienți adulți/copii și adolescenți) după tratamentul de condiționare pe bază de treosulfan urmat de alloHSCT includ infecții generale (10,1%/11,6%), tulburări gastro-intestinale (greață [38,0%/26,4%], stomatită [36,4%/66,1%], vărsături [22,5%/42,1%], diaree [14,4%/33,1%], dureri abdominale [9,6%/17,4%]), fatigabilitate (14,4%/1,7%), hepatotoxicitate (0,3%/26,4%), neutropenie febrilă (10,1%/1,7%), inapetență (8,0%/0,8%), erupție cutanată maculo-papulară (5,2%/7,4%), prurit (2,8%/10,7%), alopecie (1,5%/9,9%), pirexie (4,1%/13,2%), edeme (6,2%/0,8%), erupție cutanată (0,7%, 5,8%), și creșteri ale alanin transaminazei (ALT [4,9%/10,7%]), aspartat transaminazei (AST [4,1%/6,6%]), și bilirubinei (17,1%/6,6%).

Adulți

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în tabelul de mai jos sunt provenite din 5 studii clinice (cuprinzând un total de 613 pacienți) în care treosulfanul combinat cu fludarabina a fost investigat ca tratament de condiționare înainte de alloHSCT la pacienți adulți. Treosulfanul a fost administrat cu un interval de doze de 10–14 g/m² suprafață corporală, timp de 3 zile consecutive.

Reacțiile adverse sunt listate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Infecții și infestări*	Frecvente Infecții (bacteriene, virale, fungice), sepsis ^a Cu frecvență necunoscută Șoc septic ^c	Frecvente Infecții (bacteriene, virale, fungice), sepsis ^a Cu frecvență necunoscută Șoc septic ^c
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Cu frecvență necunoscută Neoplazie malignă secundară asociată cu tratamentul	Cu frecvență necunoscută Neoplazie malignă secundară asociată cu tratamentul
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente Mielosupresie, pancitopenie, neutropenie febrilă	Foarte frecvente Mielosupresie, pancitopenie, neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente Inapetență Mai puțin frecvente Afectarea toleranței la glucoză, inclusiv hiperglicemie și hipoglicemie Cu frecvență necunoscută Acidoză ^b	Frecvente Inapetență Mai puțin frecvente Afectarea toleranței la glucoză, inclusiv hiperglicemie și hipoglicemie Cu frecvență necunoscută Acidoză ^b
Tulburări psihice	Frecvente Insomnie Mai puțin frecvente Stare de confuzie	Cu frecvență necunoscută Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Cefalee, amețeli Mai puțin frecvente Hemoragie intracraniană, neuropatie senzorială periferică Cu frecvență necunoscută Encefalopatie, tulburare extrapiramidală, sincopă, parestezie	Mai puțin frecvente Cefalee Cu frecvență necunoscută Encefalopatie, hemoragie intracraniană, sincopă, neuropatie senzorială periferică
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută Xeroftalmie	
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente Vertij	
Tulburări cardiace*	Frecvente Aritmii cardiace (de exemplu fibrilație atrială, aritmie sinusală) Cu frecvență necunoscută Stop cardiac, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, efuziune pericardică	Mai puțin frecvente Aritmii cardiace (de exemplu fibrilație atrială, aritmie sinusală) Cu frecvență necunoscută Stop cardiac, infarct miocardic

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Tulburări vasculare	Frecvente Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, bufeuri de căldură Mai puțin frecvente Hematom Cu frecvență necunoscută Embolie	Mai puțin frecvente Hipertensiune arterială Cu frecvență necunoscută Embolie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Dispnee, epistaxis Mai puțin frecvente Pneumonită, revărsat pleural, inflamație faringiană sau laringiană, durere orofaringiană, sughiț Cu frecvență necunoscută Durere laringiană, tuse, disfonie	Mai puțin frecvente Dispnee Cu frecvență necunoscută Pneumonită, revărsat pleural, inflamație faringiană, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale*	Foarte frecvente Stomatită/mucozită, diaree, greață, vărsături Frecvente Durere bucală, gastrită, dispepsie, constipație, disfagie, dureri abdominale, dureri esofagiene sau gastro-intestinale Mai puțin frecvente Hemoragie la nivelul cavității bucale, distensie abdominală, xerostomie Cu frecvență necunoscută Hemoragie gastrică, colită neutropenică, esofagită, inflamație anală	Frecvente Stomatită/mucozită, diaree, greață, dureri abdominale Mai puțin frecvente Vărsături, durere bucală, disfagie, dureri esofagiene sau gastro-intestinale Cu frecvență necunoscută Hemoragie gastro-intestinală sau la nivelul cavității bucale, colită neutropenică
Tulburări hepatobiliare*	Mai puțin frecvente Afecțiune hepatică veno-ocluzivă Cu frecvență necunoscută Hepatotoxicitate, hepatomegalie	Cu frecvență necunoscută Afecțiune hepatică veno-ocluzivă, hepatotoxicitate

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Erupție maculo-papulară, purpură, eritem, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, prurit, alopecie Mai puțin frecvente Eritem polimorf, dermatită acneiformă, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie Cu frecvență necunoscută Necroză sau ulcerăție cutanată, dermatită, hiperpigmentare cutanată^d	Mai puțin frecvente Erupție maculo-papulară Cu frecvență necunoscută Necroză cutanată, purpură, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente Durere la nivelul extremităților, durere dorsală, durere osoasă, artralgie Mai puțin frecvente Mialgie	Cu frecvență necunoscută Durere la nivelul extremităților, durere osoasă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente Leziuni renale acute, hematurie Mai puțin frecvente Durere la nivelul tractului urinar Cu frecvență necunoscută Insuficiență renală, cistită hemoragică^c, disurie	Mai puțin frecvente Leziuni renale acute Cu frecvență necunoscută Hematurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Afecțiuni astenice (fatigabilitate, astenie, letargie) Frecvente Edem, febră cu valori ridicate^e, frisoane Mai puțin frecvente Durere toracică non-cardiacă, durere	Frecvente Fatigabilitate Cu frecvență necunoscută Durere toracică non-cardiacă, febră cu valori ridicate^e

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Investigații diagnostice	Foarte frecvente Bilirubină sanguină crescută Frecvente Transaminaze (ALT/AST) crescute, γGT crescută, proteină C reactivă crescută, scădere în greutate, creștere în greutate Mai puțin frecvente Fosfatază alcalină sanguină crescută Cu frecvență necunoscută Lactat dehidrogenază (LDH) sanguină crescută	Frecvente Bilirubină sanguină crescută, transaminaze (ALT/AST) crescute, γGT crescută Mai puțin frecvente Proteină C reactivă crescută Cu frecvență necunoscută Fosfatază alcalină sanguină crescută

* Vezi punctele detaliate de mai jos

- ^a Infecție documentată clinic sau microbiologic cu neutropenie de gradul 3 sau 4 (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,0 x 10⁹/L) și sepsis
- ^b Acidoza poate fi o consecință a eliberării acidului metansulfonic prin intermediul activării/clivajului treosulfanului în plasmă
- ^c Raportări de caz (> 2) după condiționarea pe bază de treosulfan, obținute din alte surse
- ^d Pigmentarea de bronz
- ^e Febră în absența neutropeniei, unde neutropenia este definită ca NAN < 1,0 x 10⁹/L

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții generale

Incidența generală a infecțiilor a fost de 10,1% (62/613). Aceasta include incidența infecțiilor bacteriene, virale și fungice (50/613; 8,1%) și cea a sepsisului general (12/613; 2%). Cel mai frecvent tip de infecție a fost infecția pulmonară (10/62 [16,1%]). Patogenii au inclus bacterii (de exemplu *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virusuri (de exemplu citomegalovirus [CMV], virusul Epstein-Barr [VEB]), precum și fungi (de exemplu *Candida*). Sepsisul general include sepsis (9/613; 1,5%), sepsis stafilococic (2/613; 0,3%) și sepsis enterococic (1/613; 0,2%). Rata infecției a fost cea mai mică la pacienții tratați cu schema de dozaj cu treosulfan 10 g/m² pe zi, din ziua -4 până în ziua -2 (8,1%).

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Unul din 613 pacienți adulți (0,2%) a dezvoltat o neoplazie malignă secundară (neoplasm mamar). Alte câteva cazuri de neoplazii maligne secundare după tratamentul de condiționare pe bază de treosulfan au fost raportate de către alți investigatori. După terapia de lungă durată cu doze convenționale de treosulfan administrat pe cale orală la pacienți cu tumori solide, a fost observată leucemie mieloidă acută la 1,4% din 553 pacienți.

Tulburări hematologice și limfatice

Au fost observate tulburări sanguine la 62 din 613 pacienți adulți (10,1%). Cea mai frecventă reacție adversă a fost neutropenia febrilă (10,1%). Cea mai mică incidență a fost observată în cazul schemei de dozaj cu 10 g/m² pe zi, din ziua -4 până în ziua -2 (4,4%). Durata mediană (percentilele 25%/75%) a neutropeniei a fost de 14 (12, 20) zile la doza de treosulfan 10 g/m² și de 17,5 (14, 21) zile la doza de treosulfan 14 g/m².

Tulburări cardiace

Au fost observate tulburări cardiace la 21 pacienți (3,4%). Cele mai frecvente reacții adverse au fost aritmiile cardiace, de exemplu fibrilația atrială (1,0%), tahicardia sinusală (0,8%), tahicardia supraventriculară (0,3%) și extrasistola ventriculară (0,3%). Au apărut cazuri izolate de stop cardiac, insuficiență cardiacă și infarct miocardic. Cea mai scăzută frecvență a tulburărilor cardiace a fost observată în cazul schemei de dozaj cu 10 g/m²/zi, din ziua -4 până în ziua -2 (2,6%).

Tulburări gastro-intestinale

Au fost observate tulburări gastro-intestinale la 379 pacienți (61,8%). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost greață (38,0%), stomatită (36,4%), vărsături (22,5%), diaree (14,4%) și durere abdominală (9,6%). Cele mai scăzute frecvențe ale acestor reacții adverse au fost observate în cazul schemei de dozaj cu 10 g/m²/zi, din ziua -4 până în ziua -2 (21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% și respectiv 6,7%).

Tulburări hepatobiliare

Incidența generală a afecțiunilor hepatice veno-ocluzive (HVO) a fost de 0,8% (5/613). HVO a apărut numai în cazul schemei de dozaj cu treosulfan 14 g/m²/zi. Niciunul dintre aceste cazuri nu a fost letal sau cu risc vital.

Copii și adolescenți

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în tabelul de mai jos sunt provenite din două studii clinice (cuprinzând un total de 121 pacienți; vârsta mediană de 7 ani [interval 0-17 ani]), în care treosulfanul combinat cu fludarabina (și de cele mai multe ori cu tiotepa suplimentară) a fost investigat ca tratament de condiționare înaintea efectuării alloHSCT la copii și adolescenți cu afecțiuni maligne sau non-maligne. Treosulfan a fost administrat cu un interval de doze de 10-14 g/m² suprafață corporală, timp de trei zile consecutive.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Infecții și infestări*	Foarte frecvente Infecții (bacteriene, virale, fungice)	Frecvente Infecții (bacteriene, virale, fungice)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Cu frecvență necunoscută Neoplazie malignă secundară asociată cu tratamentul ^a	Cu frecvență necunoscută Neoplazie malignă secundară asociată cu tratamentul ^a
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente Mielosupresie, pancitopenie Cu frecvență necunoscută Neutropenie febrilă	Foarte frecvente Mielosupresie, pancitopenie Cu frecvență necunoscută Neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută Alcaloză, dezechilibru electrolitic, hipomagnezieemie, scădere a apetitului alimentar	Cu frecvență necunoscută Alcaloză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Tulburări ale sistemului nervos*	Frecvente Cefalee Cu frecvență necunoscută Convulsii, parestezie	Cu frecvență necunoscută Parestezie
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută Hemoragie conjunctivală, xeroftalmie	
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută Sindrom de scurgere capilară, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută Sindrom de scurgere capilară, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Durere orofaringiană, epistaxis Cu frecvență necunoscută Hipoxie, tuse	Cu frecvență necunoscută Hipoxie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Stomatită/mucozită, diaree, greață, vărsături, dureri abdominale Frecvente Disfagie, inflamație anală, durere bucală Cu frecvență necunoscută Colită neutropenică, dispepsie, proctită, dureri gingivale, dureri esofagiene, constipație	Foarte frecvente Stomatită/mucozită Frecvente Disfagie, diaree, greață, vărsături Cu frecvență necunoscută Colită neutropenică, dureri abdominale, dureri esofagiene
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente Hepatotoxicitate Cu frecvență necunoscută Afecțiune hepatică veno-ocluzivă, hepatomegalie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Prurit, alopecie Frecvente Dermatită exfoliativă, erupție maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie, eritem, urticarie, durere cutanată, hiperpigmentare cutanată ^b Cu frecvență necunoscută Ulcerăție cutanată, eritem polimorf, dermatită buloasă, dermatită acneiiformă, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, dermatită de scutec ^a	Frecvente Dermatită exfoliativă, erupție maculo-papulară Cu frecvență necunoscută Eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută Durere la nivelul extremității	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Toate reacțiile adverse / frecvența	Reacțiile adverse de grad 3-4 / frecvența
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută Leziune renală acută, insuficiență renală, cistită non-infecțioasă, hematurie	Cu frecvență necunoscută Leziune renală acută, insuficiență renală, cistită non-infecțioasă
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Cu frecvență necunoscută Eritem scrotal, dureri peniene	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Febră cu valori ridicate ^c Frecvente Frisoane Cu frecvență necunoscută Edem facial, fatigabilitate, durere	
Investigații diagnostice	Foarte frecvente ALT crescută Frecvente AST crescută, bilirubină sanguină crescută, proteină C reactivă crescută Cu frecvență necunoscută γGT crescută	Frecvente ALT crescută, bilirubină sanguină crescută Cu frecvență necunoscută AST crescută, γGT crescută, proteină C reactivă crescută

* Vezi punctele detaliate de mai jos

^a Raportări de caz (> 1) după condiționarea pe bază de treosulfan, obținute din alte surse

^b Pigmentare de bronz

^c Febră în absența neutropeniei, unde neutropenia este definită ca $NAN < 1,0 \times 10^9/L$

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Incidența generală a infecțiilor la 121 copii și adolescenți a fost de 11,6% (14/121) și, prin urmare, comparabilă cu cea observată la adulți. Frecvența a fost mai mare în grupa de vârstă a adolescenților 12-17 ani (6/39 [15,4%]) comparativ cu cea a copiilor mai mici (7/59 [11,9%]).

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

A fost raportat un caz de neoplazie malignă secundară (sindrom mielodisplazic) la un copil la aproximativ 12 luni după tratamentul de condiționare pentru siclemie, pe bază de treosulfan. Au fost raportate șase cazuri de neoplazie malignă secundară de către alți investigatori, după tratamentul de condiționare pe bază de treosulfan. La cinci copii și adolescenți s-a efectuat alloHSCT pentru imunodeficiențe primare, adică afecțiuni care prezentau în sine un risc crescut de neoplazie. Aceștia au prezentat sindrom mielodisplazic, leucemie limfoblastică acută și sarcom Ewing. Un pacient cu limfohistiocitoză hemofagocitară a prezentat leucemie mieloidă cronică juvenilă secundară.

Tulburări hematologice și limfatice

Durata mediană (percentilele 25%/75%) a neutropeniei a fost de 22 (17, 26) zile la copiii și adolescenții cu boli maligne și de 20 (15, 25) zile la cei cu afecțiuni non-maligne.

Tulburări ale sistemului nervos

A fost raportată convulsia în contextul unei infecții de tip encefalită la unul dintre cei 121 copii și adolescenți. Un raport provenit dintr-un studiu inițiat de investigator, efectuat la copii cu imunodeficiențe primare, menționează cinci cazuri de convulsii apărute după alte scheme de tratament de condiționare pe bază de treosulfan (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată (vezi detaliile mai jos).

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Principalul efect toxic al treosulfanului este mieloablația profundă și pancitopenia. În plus, pot să apară acidoza, toxicitatea cutanată, greața, vărsăturile și gastrita. În absența transplantului de celule stem hematopoietice, doza recomandată de treosulfan ar reprezenta o supradoză. Nu se cunoaște niciun antidot specific al supradozajului cu treosulfan. Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și trebuie instituite măsuri de susținere viguroase, conform indicațiilor medicale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, agenți alchilanți, codul ATC: L01AB02

Mecanism de acțiune

Treosulfanul este un promedicament al unui agent alchilant bifuncțional cu activitate citotoxică asupra celulelor hematopoietice precursor. Activitatea treosulfanului se datorează conversiei spontane într-un monoepoxid intermediar și L-diepoxybutan (vezi pct. 5.2).

Epoxizii formați alchilează centrii nucleofili ai acidului dezoxiribonucleic (ADN) și au capacitatea de a induce legături încrucișate ale ADN-ului, care sunt considerate responsabile de efectele de depleție a celulelor stem și antineoplazice.

Efecte farmacodinamice

Treosulfanul are o vastă activitate antineoplazică și antileucemică. Acest lucru a fost demonstrat împotriva limfoamelor/leucemiilor, sarcoamelor și hepatoamelor, xenogrefelor tumorale umane, biopsiilor tumorale umane și liniilor celulare tumorale umane transplantate la șoarece și șobolan. Efectele imunosupresoare ale treosulfanului sunt atribuite toxicității sale împotriva celulelor primitive și progenitoare dedicate, celulelor T și NK, reducerii celularității organelor limfatice primare și secundare și efectului precluziv asupra hipercitokinemiei („furtunii de citokine”) care precedă apariția bolii grefă-contra-gazdă (BGcG) și este implicată în patogeniza bolii veno-ocluzive.

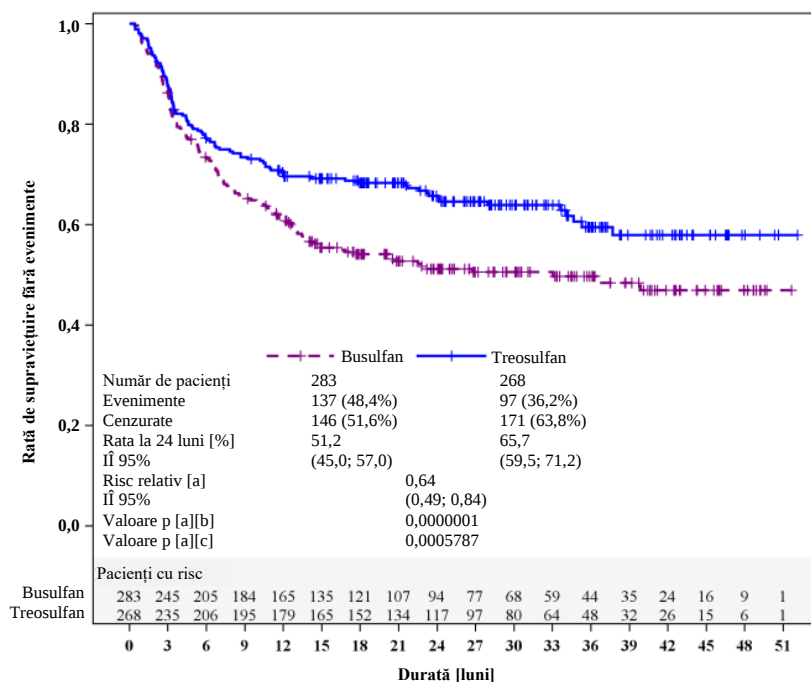
Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiului clinic pivot de fază III, pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) sau sindrom mielodisplazic (SMD) și risc crescut pentru tratamentele de condiționare standard, pe seama vârstei crescute (≥ 50 ani) sau a comorbidităților (scor al indexului de comorbidități pentru

transplantul de celule hematopoietice [HCT-CI] > 2), au fost randomizați pentru a li se administra o schemă de tratament de condiționare cu treosulfan $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ combinat cu fludarabină (FT₁₀; n = 268) sau o schemă de tratament cu busulfan administrat intravenos (doză totală de 6,4 mg/kg) combinat cu fludarabină (FB2; n = 283), urmate de alloH SCT. 64% dintre pacienți aveau LMA și 36% aveau SMD. Vârsta mediană a pacienților a fost de 60 ani (interval 31-70 ani); 25% dintre pacienți au avut vârsta peste 65 ani.

Criteriul de evaluare primar al acestui studiu a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE) după 2 ani. Evenimentele au fost definite ca recurența bolii, eșecul grefei sau decesul (oricare a apărut prima). Non-inferioritatea FT₁₀ față de FB2 de referință a fost dovedită statistic. Valoarea p de 0,0005787 indică superioritatea treosulfanului față de busulfan (Figura 1).

Figura 1: Estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evenimente (set de analiză complet)



^a Ajustat pentru grupa de sânge a donatorului ca factor și grupa de risc și centru ca straturi, utilizând modelul de regresie Cox.

^b Pentru testarea non-inferiorității treosulfanului comparativ cu busulfan.

^c Pentru testarea superiorității treosulfanului comparativ cu busulfan.

Analizele SFE la 2 ani pentru diferite subgrupuri predefinite (grupă de sânge a donatorului, grupă de risc, boală, grupă de vârstă, scor HCT-CI, statusul remisiunii la intrarea în studiu și diferite combinații ale acestor parametri) au fost întotdeauna în favoarea schemei de tratament cu treosulfan (risc relativ [RR] al FT₁₀ față de FB2 < 1), cu o singură excepție (grupa de risc II a pacienților cu donator înrudit potrivit [DIP]; RR 1,18 [Î 95%: 0,61, 2,26]).

Rezultate suplimentare sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Rezultatele tratamentului la 24 luni (set de analiză complet)

Parametru	Treosulfan	Busulfan	Risc relativ ^b (Î 95%)	Valoarea p ^b
Număr de pacienți	268	283		
Supraviețuirea generală ^a ; % (Î 95%)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Incidența cumulativă a recurenței/progresiei; % (Î 95%)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Incidența cumulativă a mortalității legate de transplant; % (Î 95%)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; ^b ajustate pentru grupa de sânge a donatorului, grupa de risc și centru, utilizând modelul de regresie Cox				

Rezultatele BGcG sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Incidența cumulativă a BGcG (set de analiză complet)

Parametru	Treosulfan	Busulfan	Valoarea p
Număr de pacienți	268	283	
BGcG acută, toate gradele; % (Î 95%)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
BGcG acută, gradele III/IV; % (Î 95%)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
BGcG cronică ^a ; % (Î 95%)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
BGcG cronică extensivă ^a ; % (Î 95%)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Până la 2 ani după alloHSCT			

Sunt disponibile informații limitate cu privire la tratamentul de condiționare pe bază de treosulfan (schema FT₁₄ ± tiotepa; vezi pct. 4.2) la pacienții adulți cu afecțiuni non-maligne (ANM). Indicațiile principale pentru un transplant alloHSCT cu condiționare pe bază de treosulfan la pacienții adulți cu ANM sunt hemoglobinopatiile (de exemplu siclemie, talasemie majoră [TM]), imunodeficiență primară, tulburare hemofagocitară, boală de dereglare imună și insuficiență de măduvă osoasă.

În cadrul unui studiu, 31 pacienți cu ANM au fost tratați cu schema FT₁₄ plus globulină antitimocite. Vârsta pacienților s-a încadrat între 0,4 și 30,5 ani și 29% aveau scoruri HCT-CI > 2. Tuturor pacienților li s-a efectuat grefă, cu un timp median până la grefarea neutrofilelor de 21 (interval 12–46) zile. Supraviețuirea globală prognozată la interval de doi ani a fost de 90%. Răspunsul complet al bolii a fost observat la 28 pacienți (90%), pe baza determinării în funcție de simptomele clinice și testele de laborator (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Un grup italian a tratat 60 pacienți cu TM (interval de vârstă: 1–37 ani; inclusiv 12 adulți) cu schema FT₁₄ plus tiotepa. Tuturor pacienților li s-a efectuat grefă cu excepția unui pacient care a decedat în ziua +11; timpul median până la recuperarea neutrofilelor și trombocitelor a fost de 20 zile. Cu o perioadă de monitorizare mediană de 36 luni (interval 4–73), probabilitatea de supraviețuire globală la 5 ani a fost de 93% (Î 95% 83–97%). Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește rezultatele între copii și adulți (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

O comparație retrospectivă a tratamentului de condiționare pe bază de treosulfan (n = 16) față de cel pe bază de busulfan (n = 81) la pacienți adulți a evidențiat rate de supraviețuire comparabile (70,3 ± 15,1% față de 69,3 ± 5,5%), în timp de riscul de apariție a BGcG acute a fost mai mic în grupul de tratament cu treosulfan (raportul cotelor 0,28; Î 95% 0,12–0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța condiționării pe bază de treosulfan au fost evaluate la 70 pacienți cu leucemie limfoblastică acută (LLA), LMA, SMD sau leucemie mielomonocitară juvenilă (LMMJ) la care s-a administrat o schemă de tratament de condiționare cu treosulfan și fludarabină, cu (n = 65) sau fără (n = 5) tiotepa. Doza de treosulfan a fost ajustată în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului și s-a administrat o doză de 10, 12 sau 14 g/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore în ziua -6, -5 și -4 înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Un total de 37 pacienți (52,9%) au avut vârsta mai mică de 12 ani.

Niciun pacient nu a prezentat eșec de greafă primar, însă un pacient cu LLA a prezentat eșecul de greafă secundar. Incidența himerismului complet al grupei sanguine a donatorului a fost de 94,2% (ÎI 90%: 87,2–98,0%) la vizita din ziua 28+, 91,3% (ÎI 90%: 83,6–96,1%) la vizita din ziua 100+ și 91,2% (ÎI 90%: 82,4–96,5%) la vizita din luna 12.

Supraviețuirea globală la 24 luni a fost de 85,7% (ÎI 90%: 77,1–91,2%). În ansamblu, 12 din cei 70 pacienți (17,1%) au decedat, 8 pacienți din cauza recurenței/progresiei și 4 pacienți din cauze legate de transplant. Absența mortalității legate de transplant până în ziua 100+ după HSCT (criteriul de evaluare final) a fost de 98,6% (ÎI 90%: 93,4–99,9%). Un deces legat de transplant/tratament a fost observat până în ziua 100+ după HSCT. Mortalitatea legată de transplant la 24 luni a fost de 4,6% (ÎI 90%: 1,8–11,4%). Șaisprezece pacienți au manifestat recurență/progresie. Incidența cumulativă a recurenței/progresiei a fost de 23,0% (ÎI 90%: 14,7–31,3%) în luna 24+.

Eficacitatea și siguranța tratamentului de condiționare pe bază de treosulfan/fludarabină ± tiotepa au fost evaluate suplimentar la 51 pacienți cu boli non-maligne (imunodeficiență primară, hemoglobinopatie, deficit metabolic congenital și sindroame de insuficiență medulară). Doza de treosulfan a fost ajustată în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului și s-a administrat o doză de 10, 12 sau 14 g/m² suprafață corporală pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore în ziua -6, -5 și -4 înainte de perfuzia cu celule stem (ziua 0). Schema terapeutică a fost ajustată în timpul studiului în ceea ce privește categoriile ariei suprafeței corporale aplicate pentru diferitele doze; în consecință, la 2 pacienți s-a administrat o doză mai mare, comparativ cu schema terapeutică inițială. Cincizeci de pacienți evaluabili, tratați cu scheme de condiționare de referință cu busulfan/fludarabină ± tiotepa au reprezentat grupul de control activ. Doza de busulfan a fost ajustată la greutatea corporală a pacientului și s-au administrat doze de 3,2 până la 4,8 mg/kg/zi în zilele 7, 6, 5 și 4. Majorității subiecților din studiu (84% în ambele brațe) li s-a administrat schema intensificată cu tiotepa, în 2 doze unice de 5 mg/kg greutate corporală în ziua -2. Majoritatea pacienților aveau vârsta cuprinsă între 28 zile și 11 ani (88,2% în brațul cu treosulfan și 80% în brațul cu busulfan). În acest studiu, nu s-a efectuat controlul alfa pentru teste multiple. Absența mortalității legate de transplant (tratament) până în ziua 100+ (criteriul de evaluare final) a fost de 100,0% (ÎI 90%: 94,3%–100,0%) în brațul cu treosulfan și de 90,0% (ÎI 90%: 80,1%–96,0%) în brațul cu busulfan. Supraviețuirea globală la 1 an a fost de 96,1% (ÎI 90%: 88,0%–98,8%) în brațul cu treosulfan și de 88,0% în brațul cu busulfan (ÎI 90%: 77,9%–93,7%). În total, 2 pacienți (3,9%) din brațul cu treosulfan și 2 pacienți (4,0%) din brațul cu busulfan au prezentat eșec de grefare primar, în timp ce eșecurile de grefare secundare au fost raportate la 9 pacienți (18,4%) cărora li s-a administrat tratament de condiționare pe bază de treosulfan. Incidența chimerismului complet al grupei sanguine a donatorului a fost comparabilă între grupuri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Treosulfanul este un promedicament care este transformat spontan în condiții fiziologice (pH 7,4; 37 °C) în monoepoxid intermediar și L-diepoxibutan, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2,2 ore.

Absorbție

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la finalul perfuziei. Concentrațiile plasmatice maxime (media ± AS) la pacienții adulți după o perfuzie cu durată de 2 ore

de treosulfan 10, 12 sau 14 g/m² au fost de 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml și respectiv 494 ± 126 µg/ml.

Distribuție

Treosulfan este distribuit rapid în organism; cu toate acestea, pătrunderea sa prin bariera hematoencefalică este destul de limitată (vezi pct. 5.3). Volumul de distribuție la pacienții adulți este de aproximativ 20-30 litri. Nu a fost observată nicio acumulare a dozei la tratamentul zilnic recomandat în trei zile consecutiv.

Treosulfan nu se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

În condiții fiziologice (pH 7,4, temperatură 37 °C), treosulfanul inactiv din punct de vedere farmacologic este transformat spontan (non-enzimatic) în intermediarul activ monoepoxid (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) și în final în L-diepoixibutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoixibutan).

Treosulfanul nu inhibă enzimele CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 sau CYP3A4 care utilizează testosteronul ca substrat. Cu toate acestea, treosulfanul a fost un inhibitor reversibil pentru CYP2C19 și CYP3A4 utilizând midazolamul ca substrat. Treosulfanul nu inhibă transportul substratului prin diferite proteine transportoare, cu excepția P-gp și MATE2 la concentrații foarte mari.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice de treosulfan scad exponențial și sunt descrise cel mai bine printr-un proces de eliminare de ordinul întâi, conform unui model bicompartimental.

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2R}$) al treosulfanului administrat intravenos (până la 47 g/m²) este de aproximativ 2 ore. Aproximativ 25-40% din doza de treosulfan se excretă nemodificată în urină în interval de 24 ore, din care aproape 90% în primele 6 ore de la administrare.

Liniaritate/Non-liniaritate

Analiza de regresie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) față de doza de treosulfan a indicat o corelație liniară.

Insuficiența renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii cu treosulfan la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică severă, întrucât astfel de pacienți sunt în general excluși de la alloHSCt. Aproximativ 25-40% din treosulfan se excretă în urină; cu toate acestea, nu a fost observată o influență a funcției renale asupra clearance-ului renal.

Copii și adolescenți

Calcularea convențională a dozei, bazată simplu pe suprafața corporală, determină o expunere (ASC) semnificativ mai mare la copiii mici și sugarii cu suprafață corporală redusă, comparativ cu adolescenții sau adulții. Prin urmare, doza de treosulfan la copii și adolescenți trebuie adaptată la suprafața corporală (vezi pct. 4.2), ceea ce are ca rezultat o expunere comparabilă la treosulfan la toate grupele de vârstă, corespunzând cu o expunere indusă de doza de 3 x 14 g/m² administrată la adulți. Media timpului terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare al treosulfanului a fost comparabilă între grupele de vârstă diferite și a variat între 1,3 și 1,6 ore. Evaluarea FC/FD nu a evidențiat o modificare semnificativă a timpului până la grefare în funcție de ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tratamentul intravenos subcronic cu durata de patru săptămâni la șobolani a determinat modificări hematologice sub formă de valori scăzute ale leucocitelor și ale granulocitelor neutrofile, greutatea relativă scăzută ale splinei și timusului în contextul unei atrofii limfoide și depresie medulară osoasă. Au fost observate infiltrare limfohistiocitară la nivelul musculaturii scheletice și modificări histopatologice la nivelul vezicii urinare. Au fost observate semne de hematurie, preferențial la masculi.

Din cauza mecanismului său de acțiune alchilant, treosulfanul este caracterizat ca fiind un compus genotoxic cu potențial carcinogen. Nu s-au efectuat studii specifice privind toxicitatea treosulfanului asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale. Cu toate acestea, în cadrul testelor privind toxicitatea cronică la șobolani, spermatogeneza și funcția ovariană au fost afectate semnificativ. Datele publicate în literatură raportează gonadotoxicitate a treosulfanului la șoareci masculi și femele aflați în perioada de prepubertate și pubertate.

Datele publicate cu privire la tratamentul șoarecilor și șobolanilor cu L-diepoixibutan (produsul de transformare prin alchilare al treosulfanului) au evidențiat afectarea fertilității, a dezvoltării utero-ovariene și spermatice.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor privind toxicitatea la șobolani tineri, treosulfanul a indus un ușor retard de dezvoltare fizică și o ușoară întârziere a momentului de deschidere vaginală la femele. La șobolan a fost observată o penetrare foarte scăzută a barierei hematoencefalice de către treosulfan. Concentrațiile treosulfanului în țesutul cerebral au fost cu 95-98% mai scăzute decât în plasmă. Cu toate acestea, s-a descoperit o expunere a țesutului cerebral de aproximativ 3 ori mai mare la șobolanii tineri, în comparație cu adulții tineri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani

Soluție reconstituită perfuzabilă

După reconstituirea cu soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică timp de 3 zile la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazurilor în care metoda de reconstituire previne riscul de contaminare microbiană. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării revine utilizatorului.

A nu se păstra la frigider (2 °C–8 °C), întrucât aceasta poate cauza precipitarea.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trecondi 1 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră de tipul I, cu dop din cauciuc și capac fără filet din aluminiu conținând treosulfan 1 g.

Trecondi 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră de tipul I, cu dop din cauciuc și capac fără filet din aluminiu conținând treosulfan 5 g.

Trecondi este disponibil în ambalaje a 1 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

La fel ca pentru toate substanțele citotoxice, trebuie să se ia măsurile de precauție corespunzătoare la manipularea treosulfanului.

Medicamentul trebuie reconstituit de către personal instruit. La manipularea treosulfanului, trebuie evitate inhalarea, contactul cu pielea sau contactul cu membranele mucoase (este recomandată utilizarea de mănuși de protecție de unică folosință, ochelari, halat și mască adecvate). Părțile contaminate ale corpului trebuie spălate atent cu apă și săpun, ochii trebuie clătiți cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este posibil, se recomandă lucrul la o masă de lucru specială pentru siguranță, echipată cu hotă cu flux laminar, cu folie impermeabilă pentru lichide, absorbantă, de unică folosință. Trebuie să se ia măsurile adecvate de atenție și precauție la eliminarea instrumentelor (seringi, ace etc.) utilizate pentru reconstituirea medicamentelor citotoxice. Utilizați accesorii de tip Luer-lock pentru toate seringile și seturile. Sunt recomandate ace cu alezaj mare, pentru a reduce la minimum presiunea și posibila formare de aerosoli. Aceasta din urmă poate fi de asemenea redusă prin utilizarea unui ac cu sistem de ventilație.

Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze medicamente citotoxice.

Instrucțiuni pentru reconstituirea treosulfanului:

1. Treosulfanul este reconstituit în recipientul său din sticlă original. Soluțiile reconstituite de treosulfan pot fi combinate într-un flacon din sticlă mai mare, într-o pungă din PVC sau într-o pungă din PE.
2. Pentru a evita problemele legate de solubilitate, încălziți solventul, soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), la 25°C–30°C (nu mai mult), de exemplu utilizând o baie cu apă.
3. Scoateți cu grijă pulberea de treosulfan din suprafața interioară a flaconului, prin agitare. Această procedură este foarte importantă, întrucât umezirea pulberii care rămâne lipită pe suprafață duce la aglutinare. Dacă acest lucru se întâmplă, agitați cu putere flaconul pentru a redizolva substanța aglutinată.
4. Reconstituiți fiecare flacon de Trecondi conținând treosulfan 1 g în 20 ml de soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) preîncălzită (la maximum 30°C), prin agitare.
Reconstituiți fiecare flacon de Trecondi conținând treosulfan 5 g în 100 ml de soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) preîncălzită (la maximum 30°C), prin agitare.

Pentru prepararea soluției de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), pot fi amestecate volume echivalente de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apă pentru preparate injectabile.

Soluția reconstituită conține treosulfan 50 mg per ml și se prezintă sub formă de soluție limpede, incoloră. Soluțiile care prezintă semne de precipitare nu trebuie utilizate.

Treosulfanul are potențial mutagen și carcinogen. Resturile de medicament, precum și ale tuturor materialelor utilizate pentru reconstituire și administrare trebuie distruse conform procedurilor

standard aplicabile pentru medicamentele antineoplazice, luând în considerare legile în vigoare privind eliminarea deșeurilor periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 flacon)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 flacoane)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 flacon)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 flacoane)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

01/2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.