

1. NÁZOV LIEKU

Trecondi 1 g prášok na infúzny roztok

Trecondi 5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Trecondi 1 g prášok na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 g treosulfánu.

Trecondi 5 g prášok na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 5 g treosulfánu.

Po rekonštitúcii, ako je uvedené v časti 6.6, obsahuje 1 ml infúzneho roztoku 50 mg treosulfánu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Treosulfán v kombinácii s fludarabínom je indikovaný ako súčasť kondicionačnej liečby pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) dospelým pacientom a deťom s malígnymi a nemalígnymi ochoreniami, starším ako jeden mesiac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na podanie treosulfánu má dohliadať lekár so skúsenosťami v kondicionačnej liečbe, nasledovanej alloHSCT.

Dávkovanie

Dospelí s malígnymi ochoreniami

Treosulfán sa podáva v kombinácii s fludarabínom.

Odporúčané dávky a schéma podávania sú:

- Treosulfán 10 g/m² plochy telesného povrchu (*body surface area*, BSA) na deň formou dvojhodinovej intravenózne infúzie, počas troch po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -4, -3, -2) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka treosulfánu je 30 g/m².
- Fludarabín 30 mg/m² BSA na deň formou 0,5-hodinovej intravenózne infúzie, počas piatich po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -6, -5, -4, -3, -2) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka fludarabínu je 150 mg/m².
- Treosulfán sa má podávať v dňoch -4, -3, -2 pred fludarabínom (režim FT₁₀).

Dospelí s nemalígnymi ochoreniami

Treosulfán sa podáva v kombinácii s fludarabínom, s tiotepou alebo bez tiotepy.

Odporúčané dávky a schéma podávania sú:

- Treosulfán 14 g/m² plochy telesného povrchu (BSA) na deň, formou dvojhodinovej intravenózneho infúzie, počas troch po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -6, -5, -4) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka treosulfánu je 42 g/m².
- Fludarabín 30 mg/m² BSA na deň formou 0,5-hodinovej intravenózneho infúzie, počas piatich po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -7, -6, -5, -4, -3) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka fludarabínu je 150 mg/m².
- Treosulfán sa má podávať v dňoch -6, -5, -4 pred fludarabínom (režim FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg dvakrát denne formou dvoch intravenózných infúzií s trvaním 2 – 4 hodiny v deň -2 pred infúziou kmeňových buniek (deň 0).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti starší ako 1 mesiac

Treosulfán sa podáva v kombinácii s fludarabínom, s tiotepou (intenzifikovaný režim; režim FT₁₀₋₁₄TT) alebo bez tiotepy (režim FT₁₀₋₁₄).

Odporúčané dávky a schéma podávania:

- Treosulfán 10 – 14 g/m² plochy telesného povrchu (BSA) na deň, formou dvojhodinovej intravenózneho infúzie, počas troch po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -6, -5, -4) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka treosulfánu je 30 – 42 g/m²;
Dávka treosulfánu sa má prispôbiť BSA pacienta nasledovne (pozri časť 5.2):

Plocha telesného povrchu (m²)	Dávka treosulfánu (g/m²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 až < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabín 30 mg/m² BSA na deň, formou 0,5-hodinovej intravenózneho infúzie, podávanej počas piatich po sebe nasledujúcich dní (v dňoch -7, -6, -5, -4, -3) pred infúziou kmeňových buniek (v deň 0). Celková dávka fludarabínu je 150 mg/m².
- Treosulfán sa má podávať pred fludarabínom.
- Tiotepa (intenzifikovaný režim 5 mg/kg dvakrát denne) formou dvoch intravenózných infúzií s trvaním 2 – 4 hodiny v deň -2 pred infúziou kmeňových buniek (deň 0).

Bezpečnosť a účinnosť treosulfánu u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli doteraz stanovené.

Starší pacienti

V žiadnej podskupine starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pri miernej alebo stredne ťažkej poruche nie je úprava dávky potrebná, ale u pacientov s ťažkou poruchou je treosulfán kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Treosulfán je určený na intravenózne použitie formou dvojhodinovej infúzie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Keď sa zaobchádza s treosulfánom, je potrebné vyvarovať sa inhalácie, kontaktu s kožou alebo so sliznicami. Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s cytostatikami.

Intravenózne podanie sa musí uskutočniť bezpečným spôsobom, aby sa predišlo extravazácii (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo
- Aktívne nekontrolované infekčné ochorenie
- Ťažká súbežná porucha funkcie srdca, pľúc, pečene alebo obličiek
- Fanconiho anémia alebo iné poruchy opravy poškodenej DNA
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Podanie živej vakcíny

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Úplná myelosupresia s pancytopeniou je želaným terapeutickým účinkom kondicionačnej liečby na základe treosulfánu a vyskytujú sa u všetkých pacientov. Preto sa odporúča často sledovať krvný obraz, až do zotavenia hematopoetického systému.

Počas fázy ťažkej neutropénie (medián trvania obdobia neutropénie je 14 – 17,5 dňa u dospelých a 20 – 22 dní u pediatrickej populácie) je zvýšené riziko infekcie. Preto sa má zvážiť profylaktická alebo empirická liečba proti infekcii (bakteriálnej, vírusovej, plesňovej). Ak je to indikované, majú sa ako podporné opatrenie podať rastové faktory (G-CSF, GM-CSF), trombocytov a/alebo erytrocytov.

Sekundárne malignity

Pri dlhodobom prežití po alloHSCT sa ako obvyklé komplikácie vyskytujú sekundárne malignity. Nie je známe, do akej miery k ich výskytu prispieva treosulfán. Pacientovi je potrebné vysvetliť možné riziko druhej malignity. Na základe údajov od ľudí bol treosulfán klasifikovaný medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) ako ľudský karcinogén.

Mukozitída

Zápal sliznice v ústach (vrátane stupňa vysokej závažnosti) je veľmi častým nežiaducim účinkom kondicionačnej liečby založenej na treosulfáne s následnou alloHSCT (pozri časť 4.8). Odporúča sa použitie profylaktických opatrení mukozitídy (napr. topické antimikrobiálne látky, bariérová ochrana, ľad a primeraná ústna hygiena).

Vakcíny

Súbežné použitie živých atenuovaných vakcín sa neodporúča.

Fertilita

Treosulfán môže zhoršiť fertilitu. Preto sa mužom, ktorí sú liečení treosulfánom, odporúča, aby počas liečby a počas až 6 mesiacov po liečbe nespodili dieťa a pred liečbou vyhľadali informácie o kryokonzervácii spermií, vzhľadom na možnosť nezvratnej neplodnosti po liečbe treosulfánom. U premenopauzálnych pacientok sa často vyskytuje ovariálna supresia a amenorea s príznakmi menopauzy (pozri časť 4.6)

Pediatrická populácia

Záchvaty

U dojčiat (vo veku ≤ 4 mesiace) s primárnymi imunodeficitmi po kondicionačnej liečbe treosulfánom v kombinácii s fludarabínom alebo s cyklofosfamidom boli hlásené ojedinelé prípady záchvatov. Preto je potrebné u dojčiat vo veku ≤ 4 mesiace sledovať prejavy neurologických nežiaducich reakcií. Aj keď nie je možné preukázať, že príčinou bol treosulfán, je u detí mladších ako 1 rok vhodné zvážiť profylaxiu klonazepamom.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pediatrických pacientov, ktorým bola podaná kondicionačná liečba na základe treosulfánu bola zjavná významná asociácia medzi vekom a respiračnou toxicitou. Deti mladšie ako 1 rok (najmä s nemalígnymi ochoreniami, zvlášť imunodeficitmi) mali viac epizód respiračnej toxicity stupňa III/IV, pravdepodobne kvôli už existujúcim pľúcny infekciám pred začiatkom kondicionačnej liečby.

Plienková dermatitída

Kvôli vylučovaniu treosulfánu močom sa u malých detí môže vyskytnúť plienková dermatitída. Preto sa majú plienky meniť častejšie počas až 6 – 8 hodín po každej infúzii treosulfánu.

Extravazácia

Treosulfán sa považuje za dráždivý. Intravenózna aplikácia sa musí uskutočniť bezpečným spôsobom. Ak existuje podozrenie na extravazáciu, majú sa uplatniť všeobecné bezpečnostné opatrenia. Nepreukázalo sa, že je vhodné odporúčať nejaké špecifické opatrenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri vysokodávkovej chemoterapii sa žiadne interakcie treosulfánu nepozorovali.

Podrobné štúdie *in vitro* celkom nevylučujú možné interakcie treosulfánu vo vysokých plazmatických koncentráciách so substrátmi CYP3A4, CYP2C19 alebo glykoproteínom P (P-gp). Farmakokinetické modelovanie založené na fyziológii predpovedalo slabú (pomer hodnôt AUC $\geq 1,25$ a < 2) až stredne silnú (pomer hodnôt AUC ≥ 2 a < 5) interakciu pre CYP3A4, slabú interakciu pre CYP2C19 a zanedbateľnú (pomer hodnôt AUC $< 1,25$) interakciu pre P-gp. Preto sa lieky s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín), ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 alebo CYP2C19, nemajú počas liečby treosulfánom podávať.

Vzhľadom na celkové načasovanie doby liečby a príslušných farmakokinetických vlastností súbežne podávaných liekov (napr. polčas) sa môže potenciál pre interakciu znížiť na „žiadnu interakciu“ (pomer hodnôt AUC $< 1,25$), ak sa všetky súbežne užívané lieky podajú 2 hodiny pred alebo 8 hodín po 2-hodinovej intravenózne infúzii treosulfánu.

Účinok treosulfánu na farmakokinetiku fludarabínu nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Pohlavne aktívni muži a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití treosulfánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Treosulfán je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3)

Dojčenie

Nie je známe, či sa treosulfán vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie má byť počas liečby treosulfánom prerušené.

Fertilita

Treosulfán môže zhoršiť fertilitu mužov a žien (pozri časť 4.4). Muži by mali pred liečbou vyhľadať informácie o kryokonzervácii spermií, vzhľadom na možnosť nezvratnej neplodnosti.

Ako je známe pri iných alkylačných kondicionálnych látkach, treosulfán môže spôsobiť ovariálnu supresiu a amenoreu s príznakmi menopauzy u premenopauzálnych žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Treosulfán má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je zjavné, že určité nežiaduce reakcie treosulfánu, ako nauzea, vracanie alebo závrat môžu ovplyvniť tieto funkcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Úplná myelosupresia/pancytopenia je žiaduci terapeutický účinok kondicionačnej liečby a vyskytuje sa u všetkých pacientov. Krvný obraz sa zvyčajne upraví po HSCT.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie (dospelí/pediatrickí pacienti) po kondicionačnej liečbe založenej na treosulfánu s následnou alloHSCT zahŕňajú celkové infekcie (10,1 %/11,6 %), gastrointestinálne poruchy (nauzea [38,0 %/26,4 %], stomatitídu [36,4 %/66,1 %], vracanie [22,5 %/42,1 %], hnačku [14,4 %/33,1 %], abdominálne bolesti [9,6 %/17,4 %]), únavu (14,4 %/1,7 %), hepatotoxicitu (0,3 %/26,4 %), febrilnú neutropéniu (10,1 %/1,7 %), zníženú chuť do jedla (8,0 %/0,8 %), makulopapulárnu vyrážku (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopeciu (1,5 %/9,9 %), pyrexiu (4,1 %/13,2 %), edém (6,2 %/0,8 %), vyrážku (0,7 %/5,8 %) a zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartátaminotransferázy (AST [4,1 %/6,6 %]) a bilirubínu (17,1 %/6,6 %).

Dospelí

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke nižšie sú odvodené z 5 klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 613 pacientov), v ktorých sa treosulfán v kombinácii s fludarabínom skúmali

ako kondicionačná liečba pred alloHSCT u dospelých pacientov. Treosulfán sa podával v dávkovacom rozmedzí 10 - 14 g/m² BSA počas 3 po sebe nasledujúcich dní.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Infekcie a nákazy*	Časté Infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové), sepsa ^a Neznáme Septický šok ^c	Časté Infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové), sepsa ^a Neznáme Septický šok ^c
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Neznáme Sekundárne malignity súvisiace s liečbou	Neznáme Sekundárne malignity súvisiace s liečbou
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté Myelosupresia, pancytopenia, febrilná neutropénia	Veľmi časté Myelosupresia, pancytopenia, febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Časté Precitlivenosť	
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Znížená chuť do jedla Menej časté Znížená tolerancia glukózy vrátane hyperglykémie a hypoglykémie Neznáme Acidóza ^b	Časté Znížená chuť do jedla Menej časté Znížená tolerancia glukózy vrátane hyperglykémie a hypoglykémie Neznáme Acidóza ^b
Psychické poruchy	Časté Nespavosť Menej časté Stav zmätenosti	Neznáme Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Časté Bolesť hlavy, závrat Menej časté Intrakraniálne krvácanie, periférna senzorická neuropatia Neznáme Encefalopatia, extrapyramídová porucha, synkopa, parestézia	Menej časté Bolesť hlavy Neznáme Encefalopatia, intrakraniálne krvácanie, synkopa, periférna senzorická neuropatia
Poruchy oka	Neznáme Suché oko	
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté Vertigo	

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté Srdcové arytmie (napr. fibrilácia predsiení, sínusová arytmia) Neznáme Zástava srdca, kardiálne zlyhanie, infarkt myokardu, perikardiálny výpotok	Menej časté Srdcové arytmie (napr. fibrilácia predsiení, sínusová arytmia) Neznáme Zástava srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté Hypertenzia, hypotenzia, červenanie Menej časté Hematóm Neznáme Embolizácia	Menej časté Hypertenzia Neznáme Embolizácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Dyspnoe, epistaxa Menej časté Pneumonitída, pleurálny výpotok, zápal faryngu alebo laryngu, bolesť orofaryngu, čkanie Neznáme Bolesť laryngu, kašeľ, dysfónia	Menej časté Dyspnoe Neznáme Pneumonitída, pleurálny výpotok, zápal faryngu, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	Veľmi časté Stomatitída/zápal slizníc, hnačka, nauzea, vracanie Časté Bolesť v ústach, gastritída, dyspepsia, zápcha, dysfágia, abdominálna bolesť, ezofageálna alebo gastrointestinálna bolesť Menej časté Krvácanie v ústach, abdominálna distenzia, sucho v ústach Neznáme Krvácanie do žalúdka, neutropenická kolitída, ezofagitída, zápal análneho otvoru	Časté Stomatitída/zápal slizníc, hnačka, nauzea, abdominálna bolesť Menej časté Vracanie, bolesť v ústach, dysfágia, ezofageálna alebo gastrointestinálna bolesť Neznáme Krvácanie do žalúdka alebo úst, neutropenická kolitída
Poruchy pečene a žľazových ciest*	Menej časté Venookluzívne ochorenie pečene Neznáme Hepatotoxicita, hepatomegália	Neznáme Venookluzívne ochorenie pečene, hepatotoxicita

Trieda orgánových systémov (<i>system organ class, SOC</i>)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Makulopapulárna vyrážka, purpura, erytém, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, pruritus, alopecia Menej časté Multiformný erytém, akneiformná dermatitída, vyrážka, suchá koža Neznáme Nekróza kože alebo vred, dermatitída, hyperpigmentácia kože^d	Menej časté Makulopapulárna vyrážka Neznáme Nekróza kože, purpura, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Bolesť končatiny, bolesť chrbta, bolesť kostí, artralgia Menej časté Myalgia	Neznáme Bolesť končatiny, bolesť kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Akútne poškodenie obličiek, hematuria Menej časté Bolesť močových ciest Neznáme Zlyhanie obličiek, hemoragická cystitída^c, dyzúria	Menej časté Akútne poškodenie obličiek Neznáme Hematuria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Astenický stav (únava, asténia, letargia) Časté Edém, pyrexia^e, zimnica Menej časté Nekardiálna bolesť na hrudníku, bolesť	Časté Únava Neznáme Nekardiálna bolesť na hrudníku, pyrexia^e

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Zvýšený bilirubín v krvi Časté Zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST), zvýšená hladina γGT, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu, znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť Menej časté Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Neznáme Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi	Časté Zvýšený bilirubín v krvi, zvýšené hladiny transaminázy (ALT/AST), zvýšená hladina γGT Menej časté Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu Neznáme Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi

* Pozri podrobnejšie v častiach nižšie

^a Klinicky alebo mikrobiologicky zdokumentovaná infekcia s neutropéniou stupňa 3 alebo 4 (absolútny počet neutrofilov [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) a sepsa

^b Acidóza môže byť dôsledkom uvoľnenia metansulfonickej kyseliny z aktivácie/štiepenia treosulfánu v plazme

^c Hlásenia prípadov (> 2) po kondicionácii založenej na treosulfáne získané z iných zdrojov

^d Bronzová pigmentácia

^e Horúčka bez neutropénie, pričom neutropénia je definovaná ako ANC < 1,0 x 10⁹/l

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Celkové infekcie

Celkový výskyt infekcií bol 10,1 % (62/613). To zahŕňa výskyt bakteriálnych, vírusových a plesňových infekcií (50/613; 8,1 %) a celkovej sepsy (12/613; 2 %). Najčastejším typom infekcie bola pľúcna infekcia (10/62 [16,1 %]). Medzi patogény patrili baktérie (napr. *stafylokok*, *enterokok*, *korynebaktérie*), vírusy (napr. cytomegalovírus [CMV], Epstein-Barrovej vírus [EBV]) ako aj plesne (napr. kandida). Celková sepsa zahŕňa sepsu (9/613; 1,5 %), stafylokokovú sepsu (2/613; 0,3 %) a enterokokovú sepsu (1/613; 0,2 %). Najnižšia miera infekcií bola u pacientov s dávkovacím režimom 10 g/m² treosulfánu na deň odo dňa -4 po deň -2 (8,1 %).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U jedného z 613 (0,2 %) dospelých pacientov sa vyvinula sekundárna malignita (karcinóm prsníka). Niekoľko ďalších prípadov sekundárnych malignít po kondicionačnej liečbe založenej na treosulfánu bolo hlásených inými riešiteľmi. Po dlhodobej liečbe s konvenčnými dávkami perorálneho treosulfánu u pacientov so solídnymi tumormi sa v 1,4 % z 553 pacientov pozorovala myeloidná leukémia.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Poruchy krvi sa pozorovali u 62 zo 613 dospelých pacientov (10,1 %). Najčastejšou nežiaducou reakciou bola febrilná neutropénia (10,1 %). Najnižší výskyt sa pozoroval pri dávkovacom režime 10 g/m²/deň odo dňa -4 po deň -2 (4,4 %).

Medián (25 %/75 % percentilov) trvania neutropénie bol 14 (12, 20) dní pri dávke treosulfánu 10 g/m² a 17,5 (14, 21) dní pri dávke treosulfánu 14 g/m².

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Poruchy srdca a srdcovej činnosti sa pozorovali u 21 pacientov (3,4 %). Najčastejšou nežiaducou reakciou boli srdcové arytmie, napr. fibrilácia predsiení (1,0 %), sínusová tachykardia (0,8 %), supraventrikulárna tachykardia (0,3 %) a komorové extrasystoly (0,3 %). Vyskytli sa ojedinelé prípady zástavy srdca, srdcového zlyhania a infarktu myokardu. Najnižšia frekvencia porúch srdca sa pozorovala pri dávkovacom režime 10 g/m²/deň odo dňa -4 po deň -2 (2,6 %).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Poruchy gastrointestinálneho traktu sa pozorovali u 379 pacientov (61,8 %). Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bola nauzea (38,0 %), stomatitída (36,4 %), vracanie (22,5 %), hnačka (14,4 %) a bolesť brucha (9,6 %). Najnižšia frekvencia týchto nežiaducich reakcií sa pozorovala pri dávkovacom režime 10 g/m²/deň odo dňa -4 po deň -2 (21,5 %; 32,2 %; 14,8 %; 5,9 % a 6,7 %, v tomto poradí).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Celkový výskyt venookluzívnej choroby pečene (*veno-occlusive liver disease*, VOD) bol 0,8 % (5/613). VOD sa vyskytla len pri dávkovacom režime 14 g treosulfánu/m²/deň. Žiaden z týchto prípadov nebol smrteľný alebo život ohrozujúci.

Pediatrická populácia

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke nižšie sú odvodené z dvoch klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 121 pacientov, medián veku 7 rokov [rozmedzie 0 – 17 rokov]), v ktorých sa treosulfán v kombinácii s fludarabínom (a väčšinou doplnené tiotepou) podávali ako kondicionačná liečba pred alloHSCT u pediatrických pacientov s malígnymi a nemalígnymi ochoreniami. Treosulfán sa podával v dávkovom rozmedzí 10 – 14 g/m² BSA počas troch po sebe nasledujúcich dní.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté Infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové)	Časté Infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Neznáme Sekundárne malignity súvisiace s liečbou ^a	Neznáme Sekundárne malignity súvisiace s liečbou ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté Myelosupresia, pancytopenia	Veľmi časté Myelosupresia, pancytopenia
	Neznáme Febrilná neutropénia	Neznáme Febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme Alkalóza, nerovnováha elektrolytov, hypomagneziémia, znížená chuť do jedla	Neznáme Alkalóza

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Poruchy nervového systému*	Časté Bolesť hlavy Neznáme Kŕče, parestézie	Neznáme Parestézia
Poruchy oka	Neznáme Spojivkové krvácanie, suché oko	
Poruchy ciev	Neznáme Syndróm kapilárneho úniku, hypertenzia, hypotenzia	Neznáme Syndróm kapilárneho úniku, hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Bolesť orofaryngu, epistaxa Neznáme Hypoxia, kašeľ	Neznáme Hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Stomatitída/zápal slizníc, hnačka, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť Časté Dysfágia, zápal análneho otvoru, bolesť v ústach Neznáme Neutropenická kolitída, dyspepsia, zápal konečníka, bolesť d'asien, ezofageálna bolesť, zápcha	Veľmi časté Stomatitída/zápal slizníc Časté Dysfágia, hnačka, nauzea, vracanie Neznáme Neutropenická kolitída, abdominálna bolesť, ezofageálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté Hepatotoxicita Neznáme Venookluzívne ochorenie pečene, hepatomegália	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Pruritus, alopecia Časté Exfoliatívna dermatitída, makulopapulárna vyrážka, vyrážka, erytém, urtikária, bolesť kože, kožná hyperpigmentácia ^b Neznáme Kožný vred, multiformný erytém, bulózna dermatitída, akneiformná dermatitída, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, plienková dermatitída ^a	Časté Exfoliatívna dermatitída, makulopapulárna vyrážka Neznáme Erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme Bolesť v končatine	

Trieda orgánových systémov (system organ class, SOC)	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie stupňa 3-4 /frekvencia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme Akútne poškodenie obličiek, obličkové zlyhanie, neinfekčná cystitída, hematúria	Neznáme Akútne poškodenie obličiek, obličkové zlyhanie, neinfekčná cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme Skrotálny erytém, penilná bolesť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Pyrexia ^c Časté Zimnica Neznáme Edém tváre, únava, bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Zvýšené ALT Časté Zvýšená hladina AST, zvýšený krvný bilirubín, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu Neznáme Zvýšená hladina γ GT	Časté Zvýšená hladina ALT, zvýšený krvný bilirubín Neznáme Zvýšená hladina AST, zvýšená hladina γ GT, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu

* Pozri podrobnejšie v častiach nižšie

^a Hlásenia prípadov (> 1) po kondicionácii založenej na treosulfáne získané z iných zdrojov

^b Bronzová pigmentácia

^c Horúčka bez neutropénie, pričom neutropénia je definovaná ako ANC < 1,0 x 10⁹/l

Popis vybraných nežiaducich reakcií v tabuľke

Infekcie

Celkový výskyt infekcií u 121 pediatrických pacientov bol 11,6 % (14/121) a bol teda porovnateľný s výskytom u dospelých. Frekvencia bola vyššia v pediatrickej vekovej skupine 12 – 17 rokov (6/39 [15,4 %]) v porovnaní s mladšími deťmi (7/59 [11,9 %]).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Jeden prípad druhej malignity (myelodysplastický syndróm) bol hlásený u dieťaťa približne 12 mesiacov po kondicionácii založenej na treosulfáne pre kosáčikovitú chorobu. Šesť prípadov sekundárnych malignít bolo hlásených inými riešiteľmi po kondicionácii založenej na treosulfáne. Päť pediatrických pacientov podstúpilo alloHSCT na liečbu primárnych imunodeficitov, čo sú ochorenia so zvýšeným rizikom neoplázií *per se*. Vyvinul sa u nich myelodysplastický syndróm, akútna lymfoblastická leukémia a Ewingov sarkóm. U jedného pacienta s hemofagocytujúcou lymfohistiocytózou sa vyvinula sekundárna juvenilná chronická myeloidná leukémia.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Medián (25 %/75 % percentilov) trvania neutropénie bol 22 (17, 26) dní u pediatrických pacientov s malígnymi ochoreniami a 20 (15, 25) dní u pacientov s nemalígnymi ochoreniami.

Poruchy nervového systému

Záchvaty v kontexte infekcie encefalitídy boli hlásené u jedného z 121 pediatrických pacientov. Hlásenie zo skúšania iniciovaného riešiteľom, vykonávaného u detí s primárnymi imunodeficitmi, uvádza päť prípadov záchvatov, ktoré sa vyskytli po iných kondicionačných režimoch založených na treosulfáne (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Hlavným toxickým účinkom treosulfánu je úplná myeloablácia a pancytopénia. Navyše sa môžu vyskytnúť acidóza, kožná toxicita, nauzea, vracanie a gastritída. Bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek by odporúčaná dávka treosulfánu spôsobila predávkovanie. Pri predávkovaní treosulfanom nie je známe žiadne antidotum. Je potrebné pozorne sledovať hematologický stav a zaviesť dôrazné podporné opatrenia podľa klinickej indikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AB02

Mechanizmus účinku

Treosulfán je proliečivo bifunkčnej alkylačnej látky s cytotoxickou aktivitou na hematopoetické prekursorové bunky. Aktivita treosulfánu je spôsobená spontánnou konverziou na monoepoxidový medziprodukt a L-diepoxybutan (pozri časť 5.2).

Vytvorené epoxidy alkylujú nukleofilné centrá deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) a sú schopné indukovať väzby medzi reťazcami DNA, ktoré sa považujú za zodpovedné za depléciu kmeňových buniek a antineoplastický účinok.

Farmakodynamické účinky

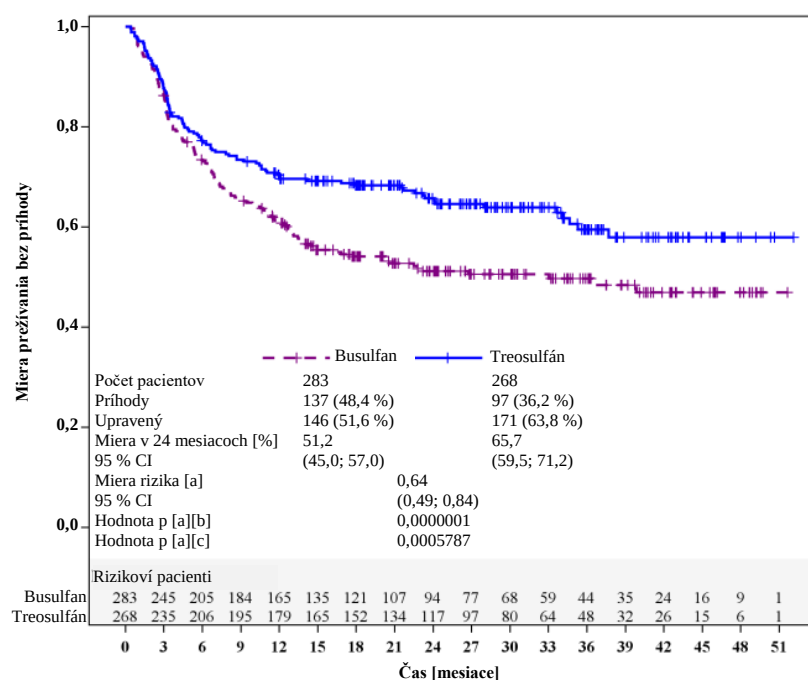
Treosulfán má širokú antineoplastickú a antileukemickú aktivitu. To sa preukázalo na transplantovaných myšiach a potkaních lymfómoch/leukémiách, sarkómoch a hepatómoch, ľudských nádorových xenotransplantátoch, ľudských biopsiách z nádorov a bunkových líniiach. Imunosupresívne účinky treosulfánu sa prisudzujú jeho toxicite proti primitívnym a súvisiacim progenitorovým bunkám, T a NK bunkám, zníženiu celularity primárnych a sekundárnych lymfatických orgánov a prekluzívnym účinkom na „cytokínovú búrku“, ktorá predchádza vývoju

reakcie štepú proti hostiteľovi (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD) a je zapojená do patogenézy venookluzívneho ochorenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V pivotnom skúšaní fázy III boli randomizovaní dospelí pacienti s akútnou myeloidnou leukémiou (*acute myeloid leukaemia*, AML) alebo myelodysplastickým syndrómom (*myelodysplastic syndrome*, MDS) a zvýšeným rizikom pri štandardných kondicionačných liečbach kvôli vyššiemu veku (≥ 50 rokov) alebo komorbiditám (skóre indexu komorbidít transplantácie hematopoetických buniek [*haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] > 2) na kondicionačnú liečbu s treosulfánom $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ v kombinácii s fludarabínom (FT₁₀; n = 268) alebo liečbu busulfánom intravenózne (celková dávka 6,4 mg/kg) v kombinácii s fludarabínom (FB2; n = 283), po ktorých nasledovala alloHCT. 64 % pacientov malo AML a 36 % pacientov malo MDS. Medián veku pacientov bol 60 rokov (rozmedzie 31 – 70 rokov); 25 % pacientov bolo starších ako 65 rokov. Primárnym cieľovým ukazovateľom tejto štúdie bolo prežívanie bez výskytu príhody (*event-free survival*, EFS) po 2 rokoch. Príhody boli definované ako relaps ochorenia, zlyhanie štepú alebo úmrtie (čo sa vyskytlo skôr). Štatisticky sa dokázala neinferiorita FT₁₀ oproti referenčnému FB2. Hodnota p 0,0005787 ukazuje superioritu treosulfánu v porovnaní s busulfánom (Obrázok 1).

Obrázok 1: Výpočty prežitia bez príhody podľa Kaplan-Meiera (úplný analyzovaný súbor)



^a Upravené pre typ darcu ako faktor a rizikovú skupinu a centrum ako stratas použitím Coxovho regresného modelu.

^b Na testovanie neinferiority treosulfánu v porovnaní s busulfánom.

^c Na testovanie superiority treosulfánu v porovnaní s busulfánom.

Analýzy EFS po 2 rokoch pre rôzne preddefinované podskupiny (typ darcu, riziková skupina, ochorenie, veková skupina, skóre HCT-CI, stav remisie pri vstupe do štúdie a rôzne kombinácie týchto parametrov) boli vždy v prospech režimu s treosulfánom (miera rizika [HR] FT₁₀ vs. FB2 < 1) s jedinou výnimkou (riziková skupina II pacientov vhodných príbuzných darcov [*Matched Related Donor*, MRD]; HR 1,18 [95 % CI 0,61; 2,26]).

Ďalšie výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Výsledky liečby za 24 mesiacov (úplný analyzovaný súbor)

Parameter	Treosulfán	Busulfan	Miera rizika ^b (95 % CI)	Hodnota p ^b
Počet pacientov	268	283		
Celkové prežívanie ^a ; % (95 % CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulatívny výskyt relapsov/progresie; % (95 % CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulatívny výskyt úmrtnosti v súvislosti s transplantáciou; % (95 % CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Založené na výpočtoch podľa Kaplan-Meiera; ^b upravené podľa typu darcu, rizikovej skupiny a centra s použitím Coxovho regresného modelu				

Výsledky GvHD sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Kumulatívny výskyt GvHD (úplný analyzovaný súbor)

Parameter	Treosulfán	Busulfan	Hodnota p
Počet pacientov	268	283	
Akútna GvHD, všetky stupne; % (95 % CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akútna GvHD, stupne III/IV; % (95 % CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Chronická GvHD ^a ; % (95 % CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Extenzívna chronická GvHD ^a ; % (95 % CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a počas až 2 rokov po alloHSCT			

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o kondicionačnej liečbe (režim FT₁₄ ± tiotepa; pozri časť 4.2) u dospelých pacientov s nemalígnymi ochoreniami (*non-malignant disorders*, NMD). Hlavnými indikáciami pre alloHSCT s kondicionačnou liečbou treosulfánom u dospelých pacientov s NMD sú hemoglobínopatie (kosáčiková anémia, talasémia major [TM]), primárna imunodeficiencia, hemofagocytárne ochorenie, porucha regulácie imunitného systému a zlyhanie kostnej drene.

V jednej štúdii bolo 31 pacientov s NMD liečených v režime FT₁₄ s anti-thymocitárnym globulínom. Vek pacientov bol v rozmedzí od 0,4 do 30,5 rokov a 29 % malo skóre HCT-CI > 2.

U všetkých pacientov došlo k prijatiu štepu s mediánom doby prihojenia neutrofilov 21 (rozmedzie 12 – 46) dní. Dvojročné očakávané celkové prežitie pacientov bolo 90 %. Úplná odpoveď ochorenia bola pozorovaná u 28 pacientov (90 %) a bola posudzovaná klinickými príznakmi a laboratórnymi metódami (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996 – 2003).

V talianskej skupine bolo liečených 60 pacientov (vekové rozmedzie 1 – 37 rokov; vrátane 12 dospelých) v režime FT₁₄ s tiotepou. U všetkých pacientov došlo k prijatiu štepu, s výnimkou jedného, ktorý zomrel v deň +11; medián času do obnovenia neutrofilov a trombocytov bol 20 dní. S mediánom následného sledovania 36 (rozmedzie 4 – 73) mesiacov bola pravdepodobnosť 5-ročného

celkového prežitia 93 % (95 % CI 83 – 97 %). Neboli pozorované žiadne rozdiely vo výsledkoch u detí a dospelých (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473 – 6).

Retrospektívne porovnanie kondicionačnej liečby založenej na treosulfáne (n = 16) oproti kondicionačnej liečbe založenej na busulfáne (n = 81) u dospelých pacientov odhalilo celkom porovnateľné miery prežitia, ($70,3 \pm 15,1$ % vs. $69,3 \pm 5,5$ %), kým riziko akútneho GvHD bolo nižšie u skupiny s treosulfánom (pomer šancí 0,28; 95 % CI 0,12 – 0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303 – 1310).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť kondicionačnej liečby založenej na treosulfánu sa hodnotili u 70 pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL), AML, MDS alebo juvenilnou myelomonocytovou leukémiou (*juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML), ktorí podstúpili kondicionálny režim s treosulfánom a fludarabínom, s tiotepou (n = 65) alebo bez tiotepy (n = 5). Dávka treosulfánu bola upravená podľa pacientovho BSA a 10, 12 alebo 14 g/m² plochy povrchu tela denne bolo podávaných ako dvojhodinové intravenózne infúzie v -6., -5., a -4. deň pred infúziou kmeňových buniek (0. deň). Celkovo 37 pacientov (52,9 %) bolo mladších ako 12 rokov.

U žiadneho pacienta nedošlo k primárnemu zlyhaniu štep, ale u jedného pacienta s ALL došlo k druhotnému zlyhaniu štep. Výskyt kompletného darcovho chimérizmu bol 94,2 % (90 % CI 87,2 – 98,0 %) v deň návštevy +28, 91,3 % (90 % CI 83,6 – 96,1 %) v deň návštevy +100 a 91,2 % (90 % CI 82,4 – 96,5 %) pri návšteve v 12. mesiaci.

Celkové prežívanie k 24. mesiacu bolo 85,7 % (90 % CI 77,1 – 91,2 %). Celkovo 12 zo 70 pacientov (17,1 %) zomrelo, 8 pacienti kvôli relapsu/progresii a 4 pacienti v súvislosti s transplantáciou. Neprítomnosť mortality súvisiacej s transplantáciou až do dňa +100 po HSCT (primárny cieľový ukazovateľ) bola 98,6 % (90 % CI 93,4 – 99,9 %). Bolo zaznamenané jedno úmrtie súvisiace s transplantátom/liečbou do dňa +100 po HSCT. Mortalita súvisiaca s transplantáciou k 24. mesiacu je 4,6 % (90 % CI 1,8 – 11,4 %). Šestnásť pacientov utrpelo relaps/progresiu. Kumulatívny výskyt relapsu/progresie bol 23,0 % (90 % CI 14,7 – 31,3 %) v mesiaci +24.

Účinnosť a bezpečnosť treosulfánu/fludarabínu ± kondicionácie na základe tiotepy bola ďalej hodnotená u 51 pacientov s nemalígnymi ochoreniami (primárna imunodeficiencia, hemogloblobinopatia, syndróm vrodenej poruchy metabolizmu a zlhanie kostnej drene). Dávka treosulfánu bola upravená podľa pacientovho BSA a 10, 12 alebo 14 g/m² plochy povrchu tela denne bolo podávaných ako dvojhodinové intravenózne infúzie v -6., -5., a -4. deň pred infúziou kmeňových buniek (0. deň). Dávkovacia schéma bola počas skúšania upravená, pokiaľ ide o kategórie BSA použité pre rôzne dávky, následkom čoho 2 pacienti dostali vyššiu dávku v porovnaní s pôvodnou dávkovacou schémou. Päťdesiat hodnotiteľných pacientov liečených referenčným kondicionálnym režimom busulfán/fludarabín ± tiotepa slúžilo ako aktívna – kontrolná skupina. Dávka busulfánu bola prispôbená telesnej hmotnosti pacienta a v -7., -6., -5. a -4. deň sa podávalo 3,2 až 4,8 mg/kg/deň. Väčšina účastníkov skúšania (84 % v oboch ramenách) dostávala intenzifikovaný režim s tiotepou podávanou v 2 jednorazových dávkach 5 mg/kg telesnej hmotnosti v 2. deň. Väčšina pacientov mala 28 dní až 11 rokov (88,2 % v ramene s treosulfánom a 80 % v ramene s busulfánom). V tomto skúšaní sa nekontrolovalo viacnásobné testovanie alfa. Incidencia neprítomnosti úmrtia súvisiaceho s transplantáciou (liečba) až do +100. dňa (primárny koncový ukazovateľ) bola 100,0 % (90 % CI 94,3 % – 100,0 %) v ramene s treosulfánom a 90,0 % (90 % CI 80,1 % – 96,0 %) v ramene s busulfánom. Celkové prežívanie bolo v 1. roku 96,1 % (90 % CI 88,0 % – 98,8 %) v ramene s treosulfánom a 88 % v ramene s busulfánom (90 % CI 77,9 % – 93,7 %). Celkovo 2 pacienti (3,9 % v ramene s treosulfánom a 2 pacienti (4,0 %) v ramene s busulfánom) malo primárne zlyhanie štep, zatiaľ čo sekundárne zlyhanie štep boli hlásené pre 9 pacientov (18,4 %), ktorí dostávali kondicionáciu na základe treosulfánu. Incidencia kompletného chimérizmu darcovského typu bol medzi skupinami porovnateľný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Treosulfán je proliečivo, ktoré vo fyziologických podmienkach (pH 7,4; 37 °C) spontánne konvertuje na monoepoxidový medziprodukt a L-diepoxybután, s polčasom 2,2 hodiny.

Absorpcia

Po intravenóznom podaní sa vrcholové hladiny v plazme dosahujú na konci času infúzie. Maximálne hladiny v plazme (priemer $\pm$ SD) u dospelých pacientov po 2-hodinovej intravenózne infúzii treosulfánu 10, 12 alebo 14 g/m² boli 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml a 494 ± 126 µg/ml, v tomto poradí.

Distribúcia

Treosulfán sa rýchlo distribuuje po tele, avšak jeho prestup cez mozgovocievnu bariéru je vcelku obmedzený (pozri časť 5.3). Distribučný objem u dospelých pacientov je okolo 20 – 30 litrov. Pri odporúčanej dennej liečbe počas troch po sebe nasledujúcich dní sa nepozorovala akumulácia dávky. Treosulfán sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Pri fyziologických podmienkach (pH 7,4, teplota 37 °C) sa farmakologicky neaktívny treosulfán spontánne konvertuje (bez účinku enzýmov) na aktívny monoepoxidový medziprodukt (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybután-3,4-diol-4-metansulfonát) a nakoniec na L-diepoxybután (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxybután).

Treosulfán neinhibuje CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 pri použití testosterónu ako substrátu. Pri použití midazolamu ako substrátu však bol treosulfán reverzibilným inhibítorom CYP2C19 a 3A4. Treosulfán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaný rôznymi transportnými proteínmi s výnimkou P-gp a MATE2 pri veľmi vysokých koncentráciách.

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie treosulfánu klesajú exponenciálne a najlepšie sa opisujú eliminačným procesom prvého radu, ktorý zodpovedá dvoj-kompartmentovému modelu. Konečný polčas ($T_{1/2\beta}$) intravenózne podaného treosulfánu (až do 47 g/m²) je približne 2 hodiny. Približne 25 – 40 % dávky treosulfánu sa vylučuje nezmenených močom počas 24 hodín, z ktorých takmer 90 % počas prvých 6 hodín od podania.

Linearita/nelinearita

Regresná analýza plochy pod krivkou (*area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$) proti dávke treosulfánu vykazovala lineárnu koreláciu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nerobili žiadne farmakokinetické štúdie, pretože takí pacienti vo všeobecnosti nemôžu podstúpiť alloHSCT. Okolo 25 – 40 % treosulfánu sa vylučovalo močom, avšak vplyv funkcie obličiek na renálny klírens treosulfánu sa nepozoroval.

Pediatrická populácia

Kalkulácia konvenčnej dávky jednoducho na základe BSA vedie k výsledku významne vyššej expozície (AUC) u malých detí a dojčiat s nízkou BSA, v porovnaní s dospievajúcimi alebo dospelými. Preto sa má dávkovanie treosulfánu u pediatrických pacientov upraviť podľa BSA (pozri časť 4.2), čím sa docieli porovnateľná expozícia treosulfánu u detí všetkých vekových skupín, zodpovedajúca expozícii 3 x 14 g/m² u dospelých.

Priemerný zjavný konečný polčas treosulfánu bol porovnateľný v rôznych vekových skupinách a bol v rozmedzí 1,3 a 1,6 hodiny.

Hodnotenie FK/FD nepreukázalo významnú zmenu času do vrastenia štepú ako funkcie AUC.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štvortýždňová, subchronická intravenózna liečba potkanov viedla k hematologickým zmenám vo forme zníženého počtu leukocytov a neutrofilných granulocytov; zníženým relatívnym hmotnostiam sleziny a týmusu v kontexte lymfoidnej atrofie a k útlmu kostnej drene. Bola pozorovaná lymfohistiocytárna infiltrácia v kostrovom svalstve a histopatologické zmeny močového mechúra. Známky hematurie boli pozorované hlavne u samcov.

Kvôli alkylačnému mechanizmu je treosulfán charakterizovaný ako genotoxická látka s karcinogénnym potenciálom. Špecifické reprodukčné a vývojové štúdie toxicity s treosulfánom u zvierat sa neuskutočnili. Avšak počas testov chronickej toxicity u potkanov boli spermatogenéza a ovariálne funkcie významne ovplyvnené. V literatúre publikované údaje uvádzajú gonadotoxicitu treosulfánu u predpubertálnych a pubertálnych samcov a samíc myší.

Publikované údaje o liečbe myší a potkanov L-diepoixibutánom (produkt alkylačnej transformácie treosulfánu) odhalili zhoršenie fertility, vývoja maternice, ovárií a spermií.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiách toxicity na mladých potkanoch vyvolával treosulfán mierne oneskorenie fyzického vývoja a mierne oneskorený časový bod otvorenia pošvy u samíc. U potkanov sa pozoroval veľmi nízky prestup treosulfánu cez mozgovocievnu bariéru. Koncentrácie treosulfánu v mozgovom tkanive boli o 95 % – 98 % nižšie ako v plazme. Avšak u mladých potkanov sa našli približne 3-krát vyššie expozície v mozgovom tkanive ako u mladých dospelých.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Rekonštituovaný infúzny roztok

Po rekonštitúcii s roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) sa chemická a fyzikálna stabilita preukázala počas 3 dní pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek, s výnimkou rekonštrukcie metódou vylučujúcou riziko mikrobiálnej kontaminácie, použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávaného rekonštituovaného roztoku zodpovedá používateľ.

Neuchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C), pretože to môže spôsobiť precipitáciu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trecondi 1 g prášok na infúzny roztok

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou a hliníkovým viečkom obsahujúca 1 g treosulfánu.

Trecondi 5 g prášok na infúzny roztok

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou a hliníkovým viečkom obsahujúca 5 g treosulfánu.

Trecondi je dostupný v balení s obsahom 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tak ako v prípade všetkých cytotoxických látok, pri zaobchádzaní s treosulfánom sa má dodržať primeraná opatrnosť.

Liek má rekonštruovať školený personál. Pri zaobchádzaní s treosulfánom je potrebné vyhnúť sa inhalácii, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicami (odporúča sa použitie vhodných ochranných jednorazových rukavíc, okuliarov, plášt'a a masky). Kontaminované časti tela je potrebné starostlivo opláchnuť vodou a mydlom, oči je potrebné vymyť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak je to možné, odporúča sa pracovať na zvláštnych bezpečnostných pracovných stoloch, vybavených laminárnym prúdením, s jednorazovou absorpčnou fóliou neprepustnou pre tekutiny. Je potrebné venovať primeranú starostlivosť a postupovať opatrne pri likvidácii jednorazových pomôcok (striekačky, ihly atď.), ktoré sa použili na rekonštitúciu cytotoxických liekov. Na všetky striekačky a sety používajte vybavenie Luer-lock. Odporúča sa použiť ihly s veľkým priemerom, aby sa minimalizoval tlak a prípadný vznik aerosólu. Ten je možno minimalizovať aj použitím ihly s odvodušením.

Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s cytostatikami.

Inštrukcie na rekonštitúciu treosulfánu:

1. Treosulfán sa rekonštituuje v pôvodnom sklenenom obale. Rekonštituované roztoky treosulfánu sa môžu spojiť do väčších sklenených injekčných liekoviek, PVC vakov alebo PE vakov.
2. Aby sa predišlo problémom s rozpustnosťou, nahrejte rozpúšťadlo, roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), na 25 °C – 30 °C (nie vyššie), napríklad použitím vodného kúpeľa.
3. Trepaním odstráňte prášok treosulfánu z vnútorného povrchu injekčnej liekovky. Tento postup je veľmi dôležitý, pretože navlhnutie prášku vedie k jeho prílepeniu na vnútorný povrch liekovky. Ak sa to stane, dôrazne potrate injekčnou liekovkou, aby sa prílepený prášok rozrušil.
4. Každú injekčnú liekovku Trecondi s obsahom 1 g rekonštituujte v 20 ml predhriateho (maximálne 30 °C) roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) trepaním. Každú injekčnú liekovku Trecondi s obsahom 5 g rekonštituujte v 100 ml predhriateho (maximálne 30 °C) roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) trepaním.

Na prípravu roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) sa môžu zmiešať rovnaké objemy roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a vody na injekciu.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 50 mg treosulfánu na ml a vyzerá ako číry, bezfarebný roztok. Roztoky vykazujúce akékoľvek znaky precipitácie sa nesmú použiť.

Treosulfán má mutagénny a karcinogénny potenciál. Zvyšky lieku, ako aj všetok materiál použitý na rekonštitúciu a podanie, sa musí zneškodniť podľa štandardných postupov platných pre antineoplastické látky, s ohľadom na platné právne predpisy vzťahujúce sa na likvidáciu nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 injekčná liekovka)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injekčných liekoviek)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injekčná liekovka)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injekčných liekoviek)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. jún 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. január 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.