

1. IME ZDRAVILA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 5 g treosulfana.

Po rekonstituciji v skladu s poglavjem 6.6, 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg treosulfana.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel kristalen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Treosulfan v kombinaciji s fludarabinom je indiciran kot del pripravljalnega zdravljenja (kondicioniranja) pred transplantacijo alogeničnih krvotvornih matičnih celic (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - alloHSCT) pri odraslih bolnikih in pri pediatričnih bolnikih starejših od enega meseca z malignimi in nemalignimi boleznimi..

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje treosulfana mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje s pripravljalnim zdravljenjem, ki mu sledi alloHSCT.

Odmerjanje

Odrasli z maligno boleznijo

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom.

Priporočeni odmerek in raspored dajanja sta:

- Treosulfan 10 g/m² telesne površine (body surface area – BSA) na dan v obliki dveh intravenskih infuzij, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -4, -3, -2) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -6, -5, -4, -3, -2) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom na dneve -4, -3, -2 (shema FT₁₀).

Odrasli z nemaligno boleznijo

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom s tiotepo ali brez nje.

Priporočeni odmerek in raspored dajanja sta:

- Treosulfan 14 g/m² telesne površine (body surface area – BSA) na dan v obliki dveurne intravenske infuzije, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -6, -5, -4) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -7, -6, -5, -4, -3) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom na dneve -6, -5, -4 (shema FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg dvakrat na dan v obliki dveh intravenskih infuzij v času 2-4 ur na dan -2 pred infuzijo matičnih celic (dan 0).

Starejši

Pri nobeni podskupini starejše populacije ni potrebno prilagajanje odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Pri blagi ali zmerni okvari prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa treosulfan kontraindiciran pri bolnikih s težko okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom, s tiotepo (intenzivirana shema; shema FT₁₀₋₁₄TT) ali brez tiotepe (shema FT₁₀₋₁₄).

Priporočeni odmerek in raspored dajanja sta:

- Treosulfan 10-14 g/m² telesne površine (body surface area - BSA) na dan v obliki dveurne intravenske infuzije, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -6, -5, -4) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 30-42 g/m²;
Odmerek treosulfana moramo prilagoditi bolnikovi telesni površini kot sledi (glejte poglavje 5.2):

Telesna površina (m²)	Odmerek treosulfana (g/m²)
< 0,4	10,0
od ≥ 0,4 do < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² telesne površine na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -7, -6, -5, -4, -3) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom.
- Tiotepa (intenzivirana shema 5 mg/kg dvakrat na dan) v obliki dveh intravenskih infuzij v času 2-4 ur na dan -2 pred infuzijo matičnih celic (dan 0).

Varnost in učinkovitost treosulfana pri otrocih, mlajših od 1 meseca, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Treosulfan je namenjen za intravensko uporabo v obliki dveurne infuzije.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pri ravnanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami. Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili.

Zdravilo moramo dajati intravensko z uporabo varne tehnike za preprečitev ekstravazacije (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino
- aktivne neobvladane infekcijske bolezni
- težka sočasna okvara srca, pljuč, jeter ali ledvic
- Fanconijeva anemija in druge bolezni popravljanja prelomov DNA
- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- uporaba živega cepiva

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Močna mielosupresija s pancitopenijo je želeni terapevtski učinek pripravljalnega zdravljenja na podlagi treosulfana, ki nastopi pri vseh bolnikih. Zato je priporočljivo pogosto spremljanje števila krvničk do okrevanja krvotvornega sistema.

Med fazami težke nevtropenije (mediano trajanje nevtropeničnega obdobja je 14-17,5 dni pri odraslih in 20–22 dni pri pediatričnih bolnikih) se zveča tveganje okužb. Zato pride v poštev profilaktično ali empirično zdravljenje proti okužbam (bakterijskim, virusnim, glivičnim). Podporo v obliki rastnih faktorjev (G-CSF, GM-CSF), trombocitov in/ali rdečih krvničk dajemo, kadar je indicirana.

Sekundarne maligne bolezni

Sekundarne maligne bolezni so dokazane komplikacije pri dolgoročno preživelih bolnikih po alloHSCT. Ni znano, koliko k njihovem pojavljanju prispeva treosulfan. Bolniku je treba razložiti možno tveganje druge maligne bolezni. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri ljudeh, je Mednarodna agencija za raziskave raka (International Agency for Research on Cancer - IARC) klasificirala treosulfan kot rakotvorno snov za ljudi.

Mukozitis

Oralni mukozitis (vključno z zelo težkim) je zelo pogost neželeni učinek kondicioniranja na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT (glejte poglavje 4.8). Priporočljiva je uporaba profilakse mukozitisa (npr. lokalna protimikrobna sredstva, sredstva za zaščito pregrade, led in ustrezna oralna higiena).

Cepiva

Sočasna uporaba živih atenuiranih cepiv ni priporočljiva.

Plodnost

Treosulfan lahko zmanjša plodnost. Zato je treba moškim, ki se zdravijo s treosulfanom, svetovati, naj med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti zaradi zdravljenja s treosulfanom.

Pri bolnicah pred menopavzo se pogosto pojavita supresija jajčnikov in amenoreja s simptomi menopavze (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Epileptični napadi

Obstajajo posamezna poročila o epileptičnih napadih pri dojenčkih (starih ≤ 4 mesece) s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi po pripravljalnem zdravljenju s treosulfanom v kombinaciji s fludarabinom ali ciklofosfamidom. Zato je treba dojenčke, stare ≤ 4 mesece, spremljati glede znakov

nevroloških neželenih učinkov. Čeprav ni bilo mogoče dokazati, da je bil vzrok treosulfan, pride pri otrocih, mlajših od 1 leta, v poštev uporaba profilakse s klonazepamom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kondicioniranjem na podlagi treosulfana, obstaja značilna povezava med starostjo in toksičnostjo za dihal.

Pri otrocih, mlajših od enega leta (predvsem z nemalignimi boleznimi, posebno imunskimi pomanjkljivostmi), je bila pogostejša respiracijska toksičnost stopnje III/IV, mogoče zaradi okužb pljuč, ki so že obstajale pred začetkom pripravljalnega zdravljenja.

Plenični izpuščaj

Plenični izpuščaj se lahko pojavi pri majhnih otrocih zaradi izločanja treosulfana v urin. Zato je treba do 6-8 ur po vsaki infuziji treosulfana pogosto menjavati plenice.

Ekstravazacija

Treosulfan velja za iritant. Pri intravenskem dajanju je treba uporabljati varno tehniko. Če posumimo na ekstravazacijo, je treba izvesti splošne varnostne ukrepe. Za noben specifičen ukrep ni bilo dokazano, da bi bil posebej priporočljiv.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri kemoterapiji z velikimi odmerki niso opazili medsebojnega delovanja treosulfana z drugimi zdravili.

Natančne študije *in vitro* niso popolnoma izključile možnih interakcij med visokimi koncentracijami treosulfana v plazmi in substrati CYP3A4, CYP2C19 ali P-glikoproteina (P-gp). Farmakokinetično modeliranje na podlagi fiziologije je napovedalo šibko (razmerje $AUC \geq 1,25$ in < 2) do zmerno (razmerje $AUC \geq 2$ in < 5) interakcijo s CYP3A4, šibko interakcijo s CYP2C19 in zanemarljivo (razmerje $AUC < 1,25$) interakcijo s P-gp. Zato med zdravljenjem s treosulfanom ne smemo dajati zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina), ki so substrati za CYP3A4 ali CYP2C19. Glede na čas dajanja vseh zdravil in ustrezne farmakokinetične lastnosti zdravil, ki se uporabljajo sočasno (npr. razpolovni čas), se lahko možnost medsebojnega delovanja zmanjša tako, da »ni medsebojnega delovanja« (razmerje $AUC < 1,25$), če se vsa zdravila, ki se uporabljajo sočasno, dajo 2 uri pred 2-urno intravensko infuzijo treosulfana ali 8 ur po njej.

Vpliv treosulfana na farmakokinetiko fludarabina ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi treosulfana v nosečnosti ni podatkov. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Treosulfan je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se treosulfan izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s treosulfanom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Treosulfan lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti.

Kot je znano za druga alkilirajoča sredstva za kondicioniranje, lahko tudi treosulfan pri ženskah pred menopavzo povzroči supresijo jajčnikov in amenorejo s simptomi menopavze.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Treosulfan ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetno bi nekateri neželeni učinki treosulfana, na primer navzea, bruhanje ali omotica, vplivali na te funkcije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Močna mielosupresija/pancitopenija je želeni terapevtski učinek pripravljalnega zdravljenja in nastopi pri vseh bolnikih. Število krvničk se po HSCT navadno popravi.

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinki (odrasli/pediatrični bolniki) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT, vključujejo celokupne infekcije (10,1 %/11,6 %), bolezni prebavil (navzea [38,0 %/26,4 %], stomatitis [36,4 %/66,1 %], bruhanje [22,5 %/42,1 %], driska [14,4 %/33,1 %], bolečina v trebuhu [9,6 %/17,4 %]), utrujenost (14,4 %/1,7 %), hepatotoksičnost (0,3 %/26,4 %), febrilna nevtropenija (10,1 %/1,7 %), zmanjšanje apetita (8,0 %/0,8 %), makulopapulozni izpuščaji (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopecija (1,5 %/9,9 %), pireksija (4,1 %/13,2 %), edemi (6,2 %/0,8 %), izpuščaji (0,7 %/5,8 %) in zvišanje alanin-transaminaze (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartat-transaminaze (AST [4,1 %/6,6 %]) in bilirubina (17,1 %/6,6 %).

Odrasli

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih reakcij, navedene v preglednici v nadaljevanju, izvirajo iz 5 kliničnih preskušanj (v katera je bilo vključenih skupaj 613 bolnikov), v katerih so raziskovali treosulfan v kombinaciji s fludarabinom kot pripravljalno zdravljenje pred alloHSCT pri odraslih bolnikih. Treosulfan so dajali v razponu odmerkov 10-14 g/m² BSA 3 zaporedne dni.

Neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni*	Pogosti Infekcije (bakterijske, virusne, glivične), sepsa ^a Neznana Septični šok ^c	Pogosti Infekcije (bakterijske, virusne, glivične), sepsa ^a Neznana Septični šok ^c
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Neznana Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem	Neznana Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija, febrilna nevtropenija	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija, febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema*	Pogosti Preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti Zmanjšan apetit Občasni Zmanjšana toleranca za glukozo, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo Neznana Acidoza ^b	Pogosti Zmanjšan apetit Občasni Zmanjšana toleranca za glukozo, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo Neznana Acidoza ^b
Psihiatrične motnje	Pogosti Nespečnost Občasni Stanje zmedenosti	Neznana Stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	Pogosti Glavobol, omotica Občasni Intrakranialna krvavitev, periferna senzorična nevropatija Neznana Encefalopatija, ekstrapiramidna bolezen, sinkopa, parestezije	Občasni Glavobol Neznana Encefalopatija, intrakranialna krvavitev, sinkopa, periferna senzorična nevropatija
Očesne bolezni	Neznana Suho oko	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni Vrtoglavica	
Srčne bolezni*	Pogosti Srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija, sinusna aritmija) Neznana Zastoj srca, popuščanje srca, miokardni infarkt, perikardialni izliv	Občasni Srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija, sinusna aritmija) Neznana Zastoj srca, miokardni infarkt
Žilne bolezni	Pogosti Hipertenzija, hipotenzija, rdečica Občasni Hematom Neznana Embolija	Občasni Hipertenzija Neznana Embolija

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Pogosti Dispnea, epistaksa</p> <p>Občasni Pnevmonitis, plevralni izliv, faringitis ali laringitis, orofaringealna bolečina, kolcanje</p> <p>Neznana Bolečina v grlu, kašelj, disfonija</p>	<p>Občasni Dispnea</p> <p>Neznana Pnevmonitis, plevralni izliv, faringitis, epistaksa</p>
Bolezni prebavil*	<p>Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bruhanje</p> <p>Pogosti Bolečina v ustih, gastritis, dispepsija, zaprtje, disfagija, bolečina v trebuhu, bolečina v požiralniku ali prebavilih</p> <p>Občasni Krvavitev v ustih, napihnjenost trebuha, suha usta</p> <p>Neznana Krvavitev v želodec, nevtropenični kolitis, ezofagitis, analno vnetje</p>	<p>Pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bolečina v trebuhu</p> <p>Občasni Bruhanje, bolečina v ustih, disfagija, bolečina v požiralniku ali prebavilih</p> <p>Neznana Krvavitev v želodec ali v ustih, nevtropenični kolitis</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	<p>Občasni Venookluzivna bolezen jeter</p> <p>Neznana Hepatotoksičnost, hepatomegalija</p>	<p>Neznana Venookluzivna bolezen jeter, hepatotoksičnost</p>
Bolezni kože in podkožja	<p>Pogosti Makulopapularni izpuščaj, purpura, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, pruritus, alopecija</p> <p>Občasni Multiformni eritem, akneiformni dermatitis, izpuščaj, suha koža</p> <p>Neznana Kožna nekroza ali razjeda, dermatitis, hiperpigmentacija kože^d</p>	<p>Občasni Makulopapularni izpuščaj</p> <p>Neznana Nekroza kože, purpura, eritem</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti Bolečine v udu, bolečina v križu, bolečine v kosteh, artralgijska</p> <p>Občasni Mialgija</p>	<p>Neznana Bolečine v udu, bolečine v kosteh</p>

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Bolezni sečil	<p>Pogosti Akutna okvara ledvic, hematurija</p> <p>Občasni Bolečina v sečilih</p> <p>Neznana Odpoved ledvic, hemoragični cistitis^c, dizurija</p>	<p>Občasni Akutna okvara ledvic</p> <p>Neznana Hematurija</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo pogosti Astenična stanja (utrujenost, astenija, letargija)</p> <p>Pogosti Edemi, pireksija^e, mrzlica</p> <p>Občasni Nekardialna bolečina v prsih, bolečina</p>	<p>Pogosti Utrujenost</p> <p>Neznana Nekardialna bolečina v prsih, pireksija^e</p>
Preiskave	<p>Zelo pogosti Zvišan bilirubin v krvi</p> <p>Pogosti Zvišane transaminaze (ALT/AST), zvišana γGT, zvišan C-reaktivni protein, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa</p> <p>Občasni Zvišana alkalna fosfataza v krvi</p> <p>Neznana Zvišana laktat dehidrogenaza (LDH) v krvi</p>	<p>Pogosti Zvišan bilirubin v krvi, zvišane transaminaze (ALT/AST), zvišana γGT</p> <p>Občasni Zvišan C-reaktivni protein</p> <p>Neznana Zvišana alkalna fosfataza v krvi</p>

* Glejte podrobna poglavja v nadaljevanju.

^a Klinično ali mikrobiološko dokumentirana infekcija z nevtropenijo stopnje 3 ali 4 (absolutno število nevtrofilcev [absolute neutrophil count - ANC] < 1,0 x 10⁹/l) in sepsa.

^b Acidoza utegne biti posledica sproščanja metansulfonske kisline zaradi aktivacije s treosulfanom/cepite v plazmi.

^c Poročila o primerih (> 2) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, pridobljena iz drugih virov

^d Bronasta pigmentiranost.

^e Zvišana telesna temperatura v odsotnosti nevtropenije, kjer je nevtropenija definirana kot ANC < 1,0 x 10⁹/l.

Opis izbranih neželenih učinkov

Celokupne infekcije

Skupna pogostnost infekcij je bila 10,1 % (62/613). To vključuje pogostnost za bakterijske, virusne in glivične infekcije (50/613; 8,1 %) in za celokupno sepsa (12/613; 2 %). Najpogostejša vrsta infekcije je bila pljučna infekcija (10/62 [16,1 %]). Patogeni so vključevali bakterije (npr. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viruse (npr. citomegalovirus [CMV], Epstein-Barrov virus [EBV]) in tudi glivice (npr. *Candida*). Celokupna sepsa vključuje sepsa (9/613; 1,5 %), stafilokokno sepsa (2/613; 0,3 %) in enterokokno sepsa (1/613; 0,2 %). Pogostnost infekcij je bila najmanjša pri bolnikih, zdravljenih s shemo odmerjanja 10 g/m² treosulfana na dan od dneva -4 do -2 (8,1 %).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pri enem od 613 odraslih bolnikov (0,2 %) se je razvila druga maligna bolezen (rak dojke). Drugi raziskovalci so poročali še o nekaj primerih drugih malignih bolezni po kondicioniranju na podlagi treosulfana. Po dolgoročnem zdravljenju s konvencionalnimi odmerki peroralnega treosulfana pri bolnikih s čvrstimi tumorji so pri 1,4 % od 553 bolnikov ugotovili akutno mieloidno levkemijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Bolezni krvi so ugotovili pri 62 od 613 odraslih bolnikov (10,1 %). Najpogostejši neželeni učinek je bila febrilna nevtropenija (10,1 %). Najmanjšo pogostnost so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m²/dan od dneva -4 do -2 (4,4 %). Mediano (25 %/75 % percentila) trajanje nevtropenije je bilo 14 (12, 20) dni pri odmerku treosulfana 10 g/m² in 17,5 (14, 21) dni pri odmerku treosulfana 14 g/m².

Srčne bolezni

Srčne bolezni so ugotovili pri 21 bolnikih (3,4 %). Najpogostejši neželeni učinki so bili srčne aritmije, npr. atrijska fibrilacija (1,0 %), sinusna tahikardija (0,8 %), supraventrikularna tahikardija (0,3 %) in ventrikularne ekstrasistole (0,3 %). Opazili so posamezne primere srčnega zastoja, srčnega popuščanja in miokardnega infarkta. Najmanjšo pogostnost srčnih bolezni so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m²/dan od dneva -4 do -2 (2,6 %).

Bolezni prebavil

Bolezni prebavil so ugotovili pri 379 bolnikih (61,8 %). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili navzea (38,0 %), stomatitis (36,4 %), bruhanje (22,5 %), driska (14,4 %) in bolečina v trebuhu (9,6 %). Najmanjše pogostnosti teh neželenih učinkov so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m² na dan od dneva -4 do -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % oziroma 6,7 %).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Skupna pogostnost venookluzivne bolezni jeter (veno-occlusive liver disease - VOD) je bila 0,8 % (5/613). VOD se je pojavljala samo pri shemi odmerjanja treosulfana 14 g/m²/dan. Nobeden od teh primerov ni bil smrten ali smrtno nevaren.

Pediatrična populacija

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, navedeni v preglednici v nadaljevanju, izvirajo iz dveh kliničnih preskušanj (v kateri je bilo vključenih skupaj 121 bolnikov; mediana starost 7 let [razpon 0–17 let]), v katerih so dajali treosulfan v kombinaciji s fludarabinom (in večinoma z dodatno tiotepo) kot zdravljenje s kondicioniranjem pred alloHSCT pri pediatričnih bolnikih z malignimi ali nemalignimi boleznimi. Treosulfan so dajali v razponu odmerkov 10-14 g/m² BSA tri zaporedne dni.

Neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni*	Zelo pogosti Infekcije (bakterijske, virusne, glivične)	Pogosti Infekcije (bakterijske, virusne, glivične)

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Neznana Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem ^a	Neznana Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem ^a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija Neznana Febrilna nevtropenija	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija Neznana Febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	Neznana Alkaloza, neravnovesje elektrolitov, hipomagneziemija, zmanjšan apetit	Neznana Alkaloza
Bolezni živčevja*	Pogosti Glavobol Neznana Epileptični napad, parestezije	Neznana Parestezije
Očesne bolezni	Neznana Konjunktivalne krvavitve, suho oko	
Žilne bolezni	Neznana Sindrom zvečane prepustnosti kapilar, hipertenzija, hipotenzija	Neznana Sindrom zvečane prepustnosti kapilar, hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti Orofaringealna bolečina, epistaksa Neznana Hipoksija, kašelj	Neznana Hipoksija
Bolezni prebavil*	Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu Pogosti Disfagija, analno vnetje, bolečina v ustih Neznana Nevtropenični kolitis, dispepsija, proktitis, bolečina v dlesnih, bolečina v požiralniku, zaprtje	Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis Pogosti Disfagija, driska, navzea, bruhanje Neznana Nevtropenični kolitis, bolečina v trebuhu, bolečina v požiralniku
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti Hepatotoksičnost Neznana Venookluzivna bolezen jeter, hepatomegalija	

Organski sistem	Vsi neželeni učinki / Pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4 / Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti Pruritus, alopecija</p> <p>Pogosti Eksfoliativni dermatitis, makulopapularni izpuščaj, izpuščaj, eritem, urtikarija, bolečina v koži, hiperpigmentiranost kože^b</p> <p>Neznana Kožna razjeda, multiformni eritem, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, plenični izpuščaj^a</p>	<p>Pogosti Eksfoliativni dermatitis, makulopapularni izpuščaj</p> <p>Neznana Eritem</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Neznana Bolečine v udu</p>	
Bolezni sečil	<p>Neznana Akutna okvara ledvic, odpoved ledvic, neinfektivni cistitis, hematurija</p>	<p>Neznana Akutna okvara ledvic, odpoved ledvic, neinfektivni cistitis</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p>Neznana Eritem skrotuma, bolečina v penisu</p>	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo pogosti Pireksija^c</p> <p>Pogosti Mrzlica</p> <p>Neznana Edem obraza, utrujenost, bolečina</p>	
Preiskave	<p>Zelo pogosti Zvišana ALT</p> <p>Pogosti Zvišana AST, zvišan bilirubin v krvi, zvišan C-reaktivni protein</p> <p>Neznana Zvišana γGT</p>	<p>Pogosti Zvišana ALT, zvišan bilirubin v krvi</p> <p>Neznana Zvišana AST, zvišana γGT, zvišan C-reaktivni protein</p>

* Glejte podrobna poglavja v nadaljevanju

^a Poročila o primeru (> 1) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, pridobljena iz drugih virov

^b Bronasta pigmentiranost

^c Zvišana telesna temperatura v odsotnosti nevtropenije, kjer je nevtropenija definirana kot ANC < 1,0 x 10⁹/l

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcije

Skupna pogostnost infekcij pri 121 pediatričnih bolnikih je bila 11,6 % (14/121) in tako primerljiva s tisto pri odraslih. Pogostnost je bila večja v pediatrični starostni skupini 12-17 let (6/39 [15,4 %]) kot pri mlajših otrocih (7/59 [11,9 %]).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pri enem otroku so približno 12 mesecev po kondicioniranju na podlagi treosulfana zaradi bolezni srpastih celic poročali o primeru sekundarne maligne bolezni (mielodisplastični sindrom). Drugi raziskovalci so po kondicioniranju na podlagi treosulfana poročali o šestih primerih druge maligne bolezni. Pet pediatričnih bolnikov je prejelo alloHSCT za primarne imunske pomanjkljivosti, tj. bolezni z zvečanim tveganjem neoplazij samih po sebi. Pri teh bolnikih so se pojavili mielodisplastični sindrom, akutna limfoblastna levkemija in Ewingov sarkom. Pri enem bolniku s hemofagocitno limfocitocitozo se je pojavila sekundarna juvenilna kronična mieloidna levkemija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Mediano (25 %/75 % percentila) trajanje nevtropenije je bilo 22 (17, 26) dni pri pediatričnih bolnikih z malignimi boleznimi in 20 (15, 25) dni pri bolnikih z nemalignimi boleznimi.

Bolezni živčevja

O epileptičnem napadu v okviru encefalitične infekcije so poročali pri 1 od 121 pediatričnih bolnikov. Poročilo o preskušanju na pobudo raziskovalca, opravljeno pri otrocih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi, navaja pet primerov epileptičnih napadov, ki so se pojavili po drugih shemah kondicioniranja na podlagi treosulfana (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni toksični učinek treosulfana je močna mieloablacija in pancitopenija. Poleg tega se lahko pojavijo acidoza, toksičnost za kožo, navzea, bruhanje in gastritis. Brez presaditve hematopoetičnih matičnih celic bi priporočeni odmerek treosulfana predstavljal prevelik odmerek. Specifičnega antidota za prevelik odmerek treosulfana ne poznamo. Skrbno je treba spremljati hematološki status in v skladu z medicinskimi indikacijami uvajati učinkovite podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AB02

Mehanizem delovanja

Treosulfan je prekurzor bifunkcijskega alkilirajočega sredstva s citotoksičnim delovanjem na krvotvorne prekurzorske celice. Aktivnost treosulfana je posledica spontane pretvorbe v mono-epoksidni vmesni produkt in L-diepoksibutan (glejte poglavje 5.2).

Nastali epoksidi alkilirajo nukleofilne centre deoksiribonukleinske kisline (DNK) in so sposobni inducirati navzkrižne povezave DNK, ki veljajo za odgovorne za zmanjšanje števila matičnih celic in antineoplastične učinke.

Farmakodinamični učinki

Treosulfan ima obsežno antineoplastično in antilevkemično aktivnost. To je bilo dokazano proti presajenim mišjim in podganjim limfomom/levkemijam, sarkomom in hepatomom, človeškim tumorjem, presajenim na druge vrste, biopsijam človeških tumorjev in človeškim celičnim linijam. Imunosupresivne učinke treosulfana pripisujejo njegovi toksičnosti za primitivne in usmerjene progenitorne celice, celice T in NK, zmanjšanju celularnosti primarnih in sekundarnih limfatičnih organov in preprečevalnemu vplivu na 'citokinsko nevihto', ki ji sledi razvoj bolezni presadka zoper gostitelja (Graft-versus-Host-Disease - GvHD) in ki je vpletena v patogenezo venookluzivne bolezni.

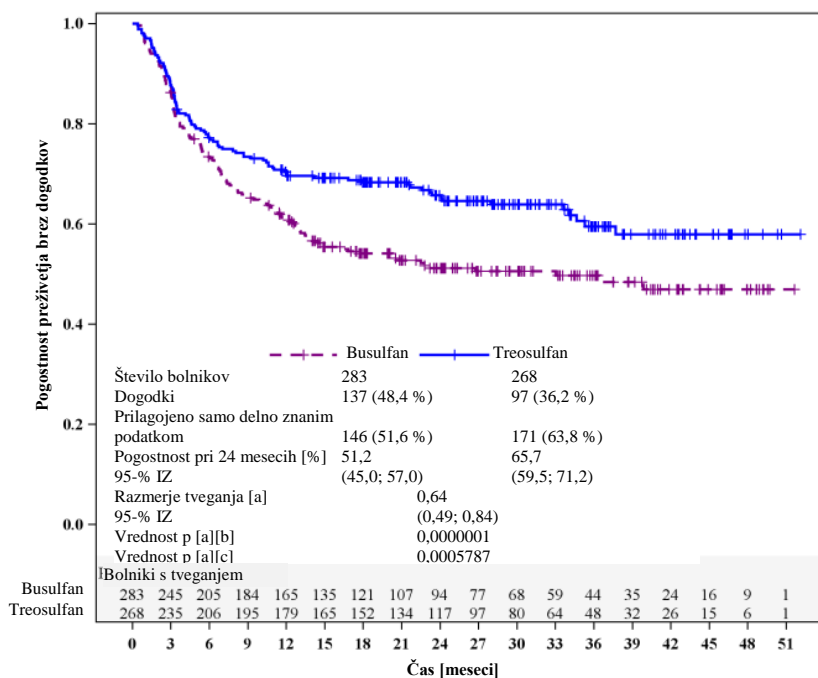
Klinična učinkovitost in varnost

V ključnem preskušanju 3. faze so randomizirali odrasle bolnike z akutno mieloidno levkemijo (AML) ali mielodisplastičnim sindromom (MDS) in zvečanim tveganjem za standardna pripravljalna zdravljenja zaradi večje starosti (≥ 50 let) ali sočasnih drugih bolezni (rezultat indeksa komorbidnosti za transplantacijo hematopetičnih celic [HCT-CI] > 2) na prejemanje sheme kondicioniranja s $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ treosulfana v kombinaciji s fludarabinom (FT₁₀; n = 268) ali sheme intravenskega busulfana (skupni odmerek 6,4 mg/kg) v kombinaciji s fludarabinom (FB2; n = 283), ki mu je sledila alloHSCT. 64 % bolnikov je imelo AML, 36 % pa MDS. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon 31–70 let); 25 % bolnikov je bilo starejših od 65 let.

Primarno končno stanje te študije je bilo preživetje brez dogodkov (event-free survival - EFS) po 2 letih. Dogodki so bili definirani kot recidiv bolezni, neuspeh presadka ali smrt (tisto od naštetega, kar se je zgodilo najprej). Neinferiornost FT₁₀ proti referenci FB2 je bilo statistično dokazano.

Vrednost p 0,0005787 kaže na superiornost treosulfana v primerjavi z busulfanom (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez dogodkov (celotni nabor za analizo)



^aPopravljen za vrsto donatorja kot faktor, in za skupino tveganja in center kot strata z uporabo Coxovega regresijskega modela.

^bZa preskus neinferiornosti treosulfana v primerjavi z busulfanom.

^cZa preskus superiornosti treosulfana v primerjavi z busulfanom.

Analize EFS pri 2 letih za različne vnaprej definirane podskupine (vrsta donatorja, skupina tveganja, bolezen, starostna skupina, rezultat HCT-CI, status remisije ob vstopu v študijo in različne kombinacije teh parametrov) so bile vedno v korist sheme s treosulfanom (razmerje tveganja [HR] FT₁₀ proti FB₂ < 1), z eno samo izjemo (skupina tveganja II bolnikov s skladnim darovalcem [matched related donor - MRD]; HR 1,18 [95 % IZ 0,61; 2,26]).

Nadaljnje rezultate kaže preglednica 1.

Preglednica 1: Rezultati zdravljenja pri 24 mesecih (celotni nabor za analizo)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Razmerje tveganja ^b (95 % IZ)	Vrednost P ^b
Število bolnikov	268	283		
Celotno preživetje ^a ; % (95 % IZ)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativna pogostnost recidiva/napredovanja bolezni; % (95 % IZ)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativna pogostnost smrtnosti, povezane s presadkom; % (95 % IZ)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen; ^b popravljen za vrsto donatorja, skupino tveganja in center z uporabo Coxovega regresijskega modela				

Rezultate GvHD kaže preglednica 2.

Preglednica 2: Kumulativna pogostnost GvHD (celotni nabor za analizo)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Vrednost P
Število bolnikov	268	283	
Akutna GvHD, vse stopnje; % (95 % IZ)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutna GvHD, stopnja III/IV; % (95 % IZ)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronična GvHD ^a ; % (95 % IZ)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Obsežna kronična GvHD ^a ; % (95 % IZ)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Do 2 leti po alloHSCT			

Podatkov o kondicioniranju na podlagi treosulfana (shema FT₁₄ ± tiotepa; glejte poglavje 4.2) pri odraslih bolnikih z nemalignimi boleznimi (non-malignant disorders - NMD) je malo. Glavne indikacije za alloHSCT s kondicioniranjem s treosulfanom pri odraslih bolnikih z NMD so hemoglobinopatije (npr. bolezen srpastih celic, velika talasemija – thalassaemia major [TM]), primarna imunska pomanjkljivost, hemofagocitna bolezen, bolezen z motenim uravnavanjem imunskega odziva in odpoved kostnega mozga.

V eni študiji so 31 bolnikov z NMD zdravili s shemo FT₁₄ plus anti-timocitnim globulinom. Bolniki so bili stari od 0,4 do 30,5 let, 29 % je imelo rezultat HCT-CI > 2. Pri vseh bolnikih so se presajene celice prijele, z medianim časom do prijete nevtrofilcev 21 (razpon 12–46) dni. Dveletno napovedano skupno preživetje je bilo 90 %. Popolne odzive bolezni, izmerjene s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi testi, so ugotovili pri 28 bolnikih (90 %) (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Italijanska skupina je zdravila 60 bolnikov s TM (razpon starosti 1-37 let; vključenih je bilo 12 odraslih) s shemo FT₁₄ plus tiotepa. Pri vseh bolnikih so se presajene celice prijele, razen pri enem, ki je umrl dne +11; mediani čas do okrevanja nevtrofilcev in trombocitov je bil 20 dni. Pri medianem obdobju spremljanja 36 mesecev (razpon 4-73) je bila verjetnost 5-letnega skupnega preživetja 93 % (95 % IZ 83-97 %). Razlik v izidih med otroki in odraslimi niso opazili (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Retrospektivna primerjava kondicioniranja na podlagi treosulfana (n = 16) s kondicioniranjem na podlagi busulfana (n = 81) pri odraslih bolnikih je razkrila povsem primerljive pogostnosti preživetja (70,3 ± 15,1 % proti 69,3 ± 5,5 %), medtem ko je bilo tveganje za akutno GvHD manjše v treosulfanski skupini (razmerje tveganja 0,28; 95 % IZ 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost kondicioniranja na podlagi treosulfana so ocenili pri 70 bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), AML, MDS ali juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML), ki so prejeli shemo kondicioniranja s treosulfanom in fludarabinom s tiotepo (n = 65) ali brez nje (n = 5). Odmerek treosulfana je bil prilagojen telesni površini bolnikov, in sicer so prejeli 10, 12 ali 14 g/m² telesne površine na dan v obliki 2-urne intravenske infuzije na dan –6, –5 in –4 pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Vsega skupaj 37 bolnikov (52,9 %) je bilo mlajših od 12 let.

Noben bolnik ni imel primarne odpovedi presadka, pač pa je imel en bolnik z ALL sekundarno odpoved presadka. Pogostnost popolnega himerizma donatorske vrste je bila 94,2 % (90 % IZ 87,2-98,0 %) pri pregledu dne +28, 91,3 % (90 % IZ 83,6-96,1 %) pri pregledu dne +100 in 91,2 % (90 % IZ 82,4-96,5 %) pri pregledu v 12. mesecu.

Skupno preživetje pri 24 mesecih je bilo 85,7 % (90 % IZ 77,1-91,2 %). Skupno 12 od 70 bolnikov (17,1 %) je umrlo, 8 bolnikov zaradi recidiva/napredovanja bolezni, 4 bolniki pa v zvezi s presadkom. Odsotnost smrtnosti, povezane s presadkom, do dneva +100 po HSCT (primarno končno stanje) je bilo 98,6 % (90 % IZ 93,4–99,9 %). Pred dnevom +100 po HSCT so zabeležili eno smrt, povezano s

presadkom/zdravljenjem. Smrtnost, povezana s presadkom, pri 24 mesecih je bila 4,6 % (90 % IZ 1,8 –11,4 %). Pri šestnajstih bolnikih se je pojavil recidiv/napredovanje bolezni. Kumulativna pogostnost recidiva/napredovanja bolezni je bila 23,0 % (90 % IZ 14,7-31,3 %) v mesecu +24.

Učinkovitost in varnost kondicioniranja na podlagi treosulfana/fludarabina s tiotepo ali brez nje so nadalje ocenili pri 51 bolnikih z nemalignimi boleznimi (primarna imunsko pomanjkljivost, hemoglobinopatija, prirojena napaka presnove in sindromi odpovedi kostnega mozga). Odmerek treosulfana je bil prilagojen telesni površini bolnikov, in sicer so prejeli 10, 12 ali 14 g/m² telesne površine na dan v obliki 2-urne intravenske infuzije na dan -6, -5 in -4 pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Shemo odmerjanja so med preskušanjem prilagodili glede na razpone telesne površine, uporabljene za različne odmerke, zaradi česar sta 2 bolnika prejela večji odmerek v primerjavi z začetno shemo odmerjanja. V skupini s kontrolno učinkovino je bilo 50 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in so se zdravili z referenčno shemo kondicioniranja na podlagi busulfana/fludarabina s tiotepo ali brez nje. Odmerek busulfana je bil prilagojen telesni masi bolnikov, in sicer so prejeli od 3,2 do 4,8 mg/kg/dan -7., -6., -5., in -4. dan. Večina preskušancev (84 % v obeh skupinah) je prejela intenzivirano shemo s tiotepo z 2 enkratnima odmerkoma 5 mg/kg telesne mase na dan -2. Večina bolnikov je bila starih od 28 dni do 11 let (88,2 % v skupini s treosulfanom in 80 % v skupini z busulfanom). Vrednosti alfa v tem preskušanju niso preverjali za večkratne preskuse. Pogostnost odsotnosti smrti, povezane s presaditvijo (zdravljenjem), do dneva +100 (primarno končno stanje) je bila 100,0 % (90 % IZ 94,3 %–100,0%) v skupini s treosulfanom in 90,0 % (90 % IZ 80,1 %–96,0 %) v skupini z busulfanom. Skupno preživetje pri 1 letu je bilo 96,1 % (90 % IZ 88,0 %–98,8 %) pri treosulfanu in 88,0 % pri busulfanu (90 % IZ 77,9%–93,7%). Pri skupno 2 bolnikih (3,9 %) v skupini s treosulfanom in 2 bolnikih (4,0 %) v skupini z busulfanom je prišlo do primarne odpovedi presadka, medtem ko so o sekundarnih odpovedih presadkov poročali pri 9 bolnikih (18,4 %), ki so prejeli kondicioniranje na podlagi treosulfana. Pogostnost popolnega himerizma donatorske vrste je bila primerljiva v obeh skupinah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Treosulfan je prekurzor zdravila, ki se v fizioloških razmerah (pH 7,4; 37 °C) spontano pretvori v monoepoksidni vmesni produkt in L-diepoksidbutan z razpolovnim časom 2,2 uri.

Absorpcija

Po intravenskem dajanju se najvišje plazemske koncentracije dosežejo ob koncu časa infundiranja. Najvišje plazemske koncentracije (povprečje ± SD) pri odraslih bolnikih po 2-urni intravenski infuziji 10, 12 ali 14 g/m² treosulfana so bile 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml oziroma 494 ± 126 µg/ml.

Porazdelitev

Treosulfan se hitro porazdeli po telesu, vendar je njegova penetracija skozi krvno-možgansko pregrado precej omejena (glejte poglavje 5.3). Porazdelitveni volumen pri odraslih bolnikih je okrog 20-30 litrov. Ob priporočenem dnevnem zdravljenju tri zaporedne dni niso opazili kopičenja odmerka. Treosulfan se ne veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

V fizioloških razmerah (pH 7,4, temperatura 37 °C) se farmakološko neaktivni treosulfan spontano (neencimsko) pretvori v aktivni monoepoksidni vmesni produkt (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) in na koncu v L-diepoksidbutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksidbutan).

Treosulfan pri uporabi testosterona kot substrata ne zavira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4. Pri uporabi midazolama kot substrata pa je bil treosulfan reverzibilni zaviralec CYP2C19 in 3A4.

Treosulfan ne zavira transporta substratov prek različnih prenašalnih beljakovin, razen prek P-gp in MATE2 pri zelo visokih koncentracijah.

Izločanje

Plazemske koncentracije treosulfana se zmanjšujejo eksponentialno in jih najbolje opisuje proces izločanja prvega reda, ki ustreza dvoprostorskemu modelu.

Končni razpolovni čas ($T_{1/2B}$) intravensko danega treosulfana (do 47 g/m²) je približno 2 uri. Približno 25–40 % odmerka treosulfana se izloči v nespremenjeni obliki z urinom v 24 urah, od tega skoraj 90 % v prvih 6 urah po uporabi.

Linearnost/nelinearnost

Regresijska analiza površine pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$) proti odmerku treosulfana kaže na linearno korelacijo.

Okvara ledvic in jeter

Farmakokinetičnih študij s treosulfanom pri bolnikih s težko okvaro ledvic ali jeter niso izvedli, ker pri takih bolnikih alloHSCT na splošno ne pride v poštev. Okrog 25–40 % treosulfana se izloči v urinu; vendar pa niso opazili vpliva delovanja ledvic na ledvični očistek treosulfana.

Pediatrična populacija

Običajni izračun odmerka preprosto na podlagi BSA ima za posledico značilno večjo izpostavljenost (AUC) majhnih otrok in dojenčkov z majhno BSA v primerjavi z mladostniki ali odraslimi. Zato je treba odmerjanje treosulfana pri pediatričnih bolnikih prilagoditi BSA (glejte poglavje 4.2), kar povzroči primerljivo izpostavljenost treosulfanu pri otrocih vseh starostnih skupin, ki ustreza izpostavljenosti odmerku 3×14 g/m² pri odraslih.

Povprečni navidezni terminalni razpolovni čas treosulfana je bil primerljiv med različnimi starostnimi skupinami in je bil v mejah med 1,3 in 1,6 ure.

Ocena farmakokinetike/farmakodinamike ni pokazala, da bi bila pomembna sprememba časa do prijetja presadka odvisna od AUC.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Štiritedensko subkronično intravensko zdravljenje podgan je privedlo do hematoloških sprememb v obliki zmanjšanih ravni levkocitov in nevtrofilnih granulocitov, zmanjšanja relativne mase vranice in timusa v okviru limfoidne atrofije in depresije kostnega mozga. Opazili so infiltracijo limfocitov in histiocitov v skeletne mišice in histopatološke spremembe v sečnem mehurju. Zlasti pri samcih so opazili znake hematurije.

Zaradi alkilirajočega mehanizma delovanja treosulfan označujejo za genotoksično spojino s kancerogenim potencialom. Specifičnih študij toksičnosti treosulfana za razmnoževanje in razvoj pri živalih niso izvedli. Vendar pa sta bili med testiranjem kronične toksičnosti na podganah pomembno prizadeti spermatogeneza in funkcija jajčnikov. Podatki, objavljeni v literaturi, poročajo o gonadotoksičnosti treosulfana pri predpubertetnih in pubertetnih mišjih samcih in samicah. Objavljeni podatki o dajanju L-diepoksibutana (alkilirajoči pretvorbeni produkt treosulfana) mišim in podganam so razkrili okvare plodnosti, razvoja maternice in jajčnikov in razvoja sperme.

Študije na mladih živalih

V študijah toksičnosti za mlade podgane je treosulfan povzročil rahlo zaostajanje telesnega razvoja in rahlo zakasnitev odprtja nožnice pri samicah. Pri podganah so ugotovili, da treosulfan zelo slabo penetrira skozi krvno-možgansko pregrado. Koncentracije treosulfana so bile v možganskem tkivu za 95 %–98 % nižje kot v plazmi. Vendar pa so ugotovili približno trikrat večjo izpostavljenost v možganskem tkivu mladih podgan kot pri mladih odraslih podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji z raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost za 3 dni pri 25 °C.

Če metoda rekonstitucije ne preprečuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja odgovoren uporabnik.

Ne shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C), ker bi to lahko povzročilo precipitacijo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Viala iz neobarvanega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

Viala iz neobarvanega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 5 g treosulfana.

Zdravilo Trecondi je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Tako kot pri vseh citotoksičnih snoveh so pri ravnanju s treosulfanom potrebni ustrezni varnostni ukrepi.

Zdravilo naj rekonstituiramo usposobljeno osebje. Pri rokovanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami (priporočljiva je uporaba ustreznih zaščitnih rokavic, zaščitnih očal, halje in maske za enkratno uporabo). Kontaminirane dele telesa skrbno umijte z vodo in milom, oči sperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Priporočljivo je, da po možnosti delate na posebni varnostni delovni mizi, opremljeni z laminarnim pretokom, pokriti z neprepustno vpojno folijo za enkratno uporabo. Posvetite ustrezno skrb in varnostne ukrepe odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), ki ste jih uporabili pri rekonstituciji citotoksičnih zdravil. Na vseh brizgah in

infuzijskih sistemih uporabljajte nastavke Luer lock. Priporočljiva je uporaba igel velikega kalibra, da se čim bolj zmanjša tlak in možnost nastajanja aerosolov. Nastajanje aerosolov se lahko zmanjša tudi z uporabo igel z odzračevanjem.

Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili.

Navodila za rekonstitucijo treosulfana:

1. Treosulfan rekonstituirajte v originalnem steklenem vsebniku. Rekonstituirane raztopine treosulfana lahko združite v večji stekleni viali, PVC vrečki ali PE vrečki.
2. Ogrejte vehikel, raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %), na 25 °C - 30 °C (ne pa na višjo temperaturo), na primer z uporabo vodne kopeli, da se boste izognili težavam s topnostjo.
3. S stresanjem previdno odstranite prašek treosulfana z notranje površine vial. Ta postopek je zelo pomemben, ker ovlažitev praška, ki je prilepljen na površino, povzroči nastanek pogače. Če se to zgodi, močno stresajte vialo, da se pogača spet raztopi.
4. Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 1 g treosulfana, v 20 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem. Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 5 g treosulfana, v 100 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem.

Raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) lahko pripravite tako, da zmešate enaka volumna raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in vode za injekcije.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 50 mg treosulfana na ml in je na pogled bistra, brezbarvna raztopina. Raztopin, ki kažejo znake precipitacije, ne smete uporabiti.

Treosulfan ima mutageni in kancerogeni potencial. Ostanke zdravila in vseh materialov, ki ste jih porabili pri rekonstituciji in dajanju zdravila, morate uničiti v skladu s standardnimi postopki, ki veljajo za antineoplastična sredstva, pri čemer upoštevajte trenutno zakonodajo, ki ureja odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 viala)
EU/1/18/1351/002(1 g, 5 vial)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 viala)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 vial)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.