

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 1 g треосулфан (treosulfan).

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 5 g треосулфан (treosulfan).

Когато се реконституира в съответствие с точка 6.6, 1 ml от инфузионния разтвор съдържа 50 mg треосулфан.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Треосулфан в комбинация с флударабин е показан като част от кондициониращо лечение преди трансплантация на алогенни хематопоеични стволови клетки (alloHSCT) при възрастни пациенти и при педиатрични пациенти на възраст над един месец с малигнени и немалигнени заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на треосулфан трябва да се наблюдава от лекар с опит в кондициониращо лечение, последвано от alloHSCT.

Дозировка

Възрастни с малигнено заболяване

Треосулфан се прилага в комбинация с флударабин.

Препоръчителната доза и схемата на приложение са:

- Треосулфан 10 g/m² телесна повърхност (bodysurfacearea – BSA) на ден като двучасова интравенозна инфузия, прилаган в три последователни дни (ден -4, -3, -2) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза треосулфан е 30 g/m²;
- Флударабин 30 mg/m² BSA на ден като половинчасова интравенозна инфузия, прилаган в пет последователни дни (ден -6, -5, -4, -3, -2) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза флударабин е 150 mg/m²;
- Треосулфан трябва да се прилага преди флударабин в дните -4, -3, -2 (схема FT₁₀).

Възрастни с немалигнено заболяване

Треосулфан се прилага в комбинация с флударабин със или без тиотепа.

Препоръчителната доза и схемата на приложение са:

- Треосулфан 14 g/m² телесна повърхност (BSA) на ден като двучасова интравенозна инфузия, прилаган в три последователни дни (ден -6, -5, -4) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза треосулфан е 42 g/m²;
- Флударабин 30 mg/m² BSA на ден като половинчасова интравенозна инфузия, прилаган в пет последователни дни (ден -7, -6, -5, -4, -3) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза флударабин е 150 mg/m²;
- Треосулфан трябва да се прилага преди флударабин в дните -6, -5, -4 (схема FT₁₄).
- Тиотепа 5 mg/kg два пъти на ден, прилаган като две интравенозни инфузии в продължение на 2–4 часа в ден -2 преди инфузията на стволови клетки (ден 0).

Специални популации

Педиатрична популация на повече от 1 месец

Треосулфан се прилага в комбинация с флударабин, с тиотепа (интензифицирана схема; схема FT₁₀₋₁₄ТТ) или без тиотепа (схема FT₁₀₋₁₄).

Препоръчителната доза и схемата на приложение са:

- Треосулфан 10-14 g/m² телесна повърхност (BSA) на ден като двучасова интравенозна инфузия, прилаган в три последователни дни (ден -6, -5, -4) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза треосулфан е 30–42 g/m²;
Дозата треосулфан трябва да се адаптира спрямо BSA на пациента както следва (вж. точка 5.2):

Телесна повърхност (m ²)	Доза треосулфан (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 до < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Флударабин 30 mg/m² BSA на ден като половинчасова интравенозна инфузия, прилаган в пет последователни дни (ден -7, -6, -5, -4, -3) преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общата доза флударабин е 150 mg/m²;
- Треосулфан трябва да се прилага преди флударабин;
- Тиотепа (интензифицирана схема 5 mg/kg два пъти на ден), прилаган като две интравенозни инфузии в продължение на 2–4 часа в ден -2 преди инфузията на стволови клетки (ден 0).

Безопасността и ефикасността на треосулфан при деца на възраст под 1 месец все още не са установени.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата в никоя подгрупа на популацията в старческа възраст

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лека или умерена степен на увреждане, но треосулфан е противопоказан при пациенти с тежка степен на увреждане (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Треосулфан е за интравенозно приложение като двучасова инфузия.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа с лекарствения продукт или приложението му

При работа с треосулфан трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или контакт с лигавиците. Не трябва да се допуска бременни жени от персонала да работят с цитотоксични препарати.

Интравенозното приложение трябва да се извършва с използване на безопасна техника, за да се избегне екстравазация (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество
- Активно неконтролирано инфекциозно заболяване
- Тежка съпътстваща сърдечна, белодробна, чернодробна и бъбречна недостатъчност
- Анемия на Fanconi и други нарушения, свързани с разкъсване на ДНК веригите
- Бременност (вж. точка 4.6)
- Приложение на жива ваксина

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Изразена миелосупресия с панцитопения е желанийт терапевтичен ефект на базираното на треосулфан кондициониращо лечение, възникващ при всички пациенти. Ето защо се препоръчва да се следи често броят на кръвните клетки до възстановяването на хематopoетичната система.

Във фазите на тежка неутропения (медианата на продължителността на периода на неутропения е 14–17,5 дни при възрастни и 20–22 дни при педиатрични пациенти) рискът от инфекция е повишен. Ето защо трябва да се помисли за профилактика или емпирично лечение на инфекциите (бактериални, вирусни, гъбични). Трябва да се прилагат растежни фактори (G-CSF, GM-CSF) за поддържане на тромбоцитите и/или червените кръвни клетки, както е показано.

Вторични малигнени заболявания

Вторичните малигнени заболявания са добре познати усложнения при дългосрочно преживелите след alloHSCT. Не е известно какво количество треосулфан допринася за възникването им. На пациента трябва да се обясни възможният риск от второ малигнено заболяване. Въз основа на данни при хора треосулфан е класифициран от Международната агенция за изследвания на рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) като канцероген при хората.

Мукозит

Орален мукозит (включително с тежест от висока степен) е много честа нежелана реакция след базираното на треосулфан кондициониране, последвано от alloHSCT (вж. точка 4.8). Препоръчва се приложение на профилактика на мукозита (напр. локални антимикробни средства, бариерни предпазни средства, лед и подходяща орална хигиена).

Ваксини

Не се препоръчва съпътстваща употреба на живи атенюирани ваксини.

Фертилитет

Треосулфан може да увреди фертилитета. Затова се препоръчва мъжете, лекувани с треосулфан, да не създават дете по време на лечението и до 6 месеца след него и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди лечението поради опасността от необратим инфертилитет, дължащ се на терапията с треосулфан.

При пациентки в пременопауза често възникват овариална супресия и аменорея с менопаузални симптоми (вж. точка 4.6).

Педиатрична популация

Гърчове

Има единични съобщения за гърчове при кърмачета (на възраст ≤ 4 месеца) с първична имунна недостатъчност след кондициониращо лечение с треосулфан в комбинация с флударабин или циклофосфамид. Следователно, кърмачетата на възраст ≤ 4 месеца трябва да се наблюдават за признаци на неврологични нежелани реакции. Въпреки че не може да се докаже, че причината е треосулфан, може да се помисли за приложение на профилактика с клоназепам при деца на възраст под 1 година.

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения

При педиатричните пациенти, лекувани с базирано на треосулфан кондициониране, има значима връзка между възрастта и респираторната токсичност.

Деца на възраст под една година (с предимно немалигнени заболявания, особено имунна недостатъчност) получават по-често респираторна токсичност степен III/IV, вероятно поради белодробни инфекции, налични още преди началото на кондициониращото лечение.

Дерматит от пелени

Дерматит от пелени може да възникне при малки деца поради отделяне на треосулфан в урината. Ето защо пелените трябва да се сменят често до 6–8 часа след всяка инфузия на треосулфан.

Екстравазация

Треосулфан има дразнещо действие. Интравенозното приложение трябва да се прави с използване на безопасна техника. Ако има подозрения за екстравазация, трябва да се приложат общи мерки за безопасност. Няма конкретна мярка, която да е доказано препоръчителна.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е наблюдавано взаимодействие на треосулфан при високодозова химиотерапия.

Подробните проучвания *in vitro* не изключват напълно потенциални взаимодействия между високи плазмени концентрации на треосулфан и субстрати на CYP3A4, CYP2C19 или Р-гликопротеин (Р-рр). Физиологично базираното фармакокинетично моделиране предвижда слабо (AUC коефициент $\geq 1,25$ и < 2) до умерено (AUC коефициент ≥ 2 и < 5) взаимодействие по отношение на CYP3A4, слабо взаимодействие по отношение на CYP2C19 и пренебрежимо (AUC коефициент $< 1,25$) взаимодействие по отношение на Р-рр. Затова лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин), които са субстрати за CYP3A4 или CYP2C19 не трябва да се прилагат по време на лечение с треосулфан.

Като се има предвид цялостният времеви график за приложение на лечението и съответните фармакокинетични свойства на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти (напр. полуживот), потенциалът за взаимодействие може да се понижи до „няма взаимодействие“ (AUC коефициент $< 1,25$), ако всички съпътстващо прилагани лекарствени продукти се прилагат 2 часа преди или 8 часа след 2-часовата интравенозна инфузия на треосулфан.

Ефектът на треосулфан върху фармакокинетиката на флударабин не е известен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Сексуално активните мъже и жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 6 месеца след него.

Бременност

Липсват данни от употребата на треосулфан при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Треосулфан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали треосулфан се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с треосулфан.

Фертилитет

Треосулфан може да увреди фертилитета при мъжете и жените (вж. точка 4.4). Преди лечението мъжете трябва да се консултират за криоконсервиране на сперма поради възможността от необратим инфертилитет.

Както е известно за други алкилиращи средства за кондициониране, треосулфан може да причини овариална супресия и аменорея с менопаузални симптоми при жени в пременопауза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Треосулфан повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има вероятност някои нежелани реакции на треосулфан като гадене, повръщане или замаяване да повлияят тези функции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изразена миелосупресия/панцитопения е желаният терапевтичен ефект на кондициониращата терапия и възниква при всички пациенти. Броят на кръвните клетки обикновено се възстановява след HSCT.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции (възрастни/педиатрични пациенти) след базираното на треосулфан кондициониране, последвано от alloHSCT, включват общо инфекции (10,1%/11,6%), стомашно-чревни разстройства (гадене [38,0%/26,4%], стоматит [36,4%/66,1%], повръщане [22,5%/42,1%], диария [14,4%/33,1%], коремна болка [9,6%/17,4%]), умора (14,4%/1,7%), хепатотоксичност (0,3%/26,4%), фебрилна неутропения (10,1%/1,7%), намален апетит (8,0%/0,8%), макулопапуларен обрив (5,2%/7,4%), пруритус (2,8%/10,7%), алоpecia (1,5%/9,9%), пирексия (4,1%/13,2%), едем (6,2%/0,8%), обрив (0,7%/5,8%) и повишения на аланин трансаминазата (ALT [4,9%/10,7%]), аспартат трансаминазата (AST [4,1%/6,6%]) и билирубина (17,1%/6,6%).

Възрастни

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на съобщените нежелани лекарствени реакции, дадени в таблицата по-долу, са получени от 5 клинични изпитвания (включващи общо 613 пациенти), в които треосулфан в комбинация с флударабин е изследван като кондициониращо лечение преди alloHSCT при възрастни пациенти. Треосулфан е прилаган в дозов диапазон 10–14 g/m² BSA в 3 последователни дни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/ Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Инфекции и инфестации*	Чести Инфекции (бактериални, вирусни, гъбични), сепсис ^a С неизвестна честота Септичен шок ^b	Чести Инфекции (бактериални, вирусни, гъбични), сепсис ^a С неизвестна честота Септичен шок ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)*	С неизвестна честота Свързана с лечението вторична малигненост	С неизвестна честота Свързана с лечението вторична малигненост
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести Миелосупресия, панцитопения, фебриланеутропения	Много чести Миелосупресия, панцитопения, фебриланеутропения
Нарушения на имунната система	Чести Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести Намален апетит Нечести Нарушена поносимост към глюкоза, включително хипергликемия и хипогликемия С неизвестна честота Ацидоза ^b	Чести Намален апетит Нечести Нарушена поносимост към глюкоза, включително хипергликемия и хипогликемия С неизвестна честота Ацидоза ^b
Психични нарушения	Чести Безсъние Нечести Състояние на обърканост	С неизвестна честота Състояние на обърканост

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/ Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Нарушения на нервната система	Чести Главоболие, замаяване Нечести Вътречерепен кръвоизлив, периферна сензорна невропатия С неизвестна честота Енцефалопатия, екстрапирамидално нарушение, синкоп, парестезия	Нечести Главоболие С неизвестна честота Енцефалопатия, вътречерепен кръвоизлив, синкоп, периферна сензорна невропатия
Нарушения на очите	С неизвестна честота Сухота в очите	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести Световъртеж	
Сърдечни нарушения*	Чести Сърдечни аритмии (напр. предсърдно мъждене, синусова аритмия) С неизвестна честота Сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, перикарден излив	Нечести Сърдечни аритмии (напр. предсърдно мъждене, синусова аритмия) С неизвестна честота Сърдечен арест, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Чести Хипертония, хипотония, зачервяване Нечести Хематом С неизвестна честота Емболия	Нечести Хипертония С неизвестна честота Емболия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести Диспнея, епистаксис Нечести Пневмонит, плеврален излив, възпаление на фаринкса или ларинкса, орофарингеална болка, хълцане С неизвестна честота Ларингеална болка, кашлица, дисфония	Нечести Диспнея С неизвестна честота Пневмонит, плеврален излив, възпаление на фаринкса, епистаксис

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/ Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Стомашно-чревни нарушения*	Много чести Стоматит/мукозит, диария, гадене, повръщане Чести Орална болка, гастрит, диспепсия, запек, дисфагия, коремна болка, болка в хранопровода или стомашно-чревния тракт Нечести Кръвоизлив в устната кухина, абдоминална дистензия, сухота в устата С неизвестна честота Стомашен кръвоизлив, неутропеничен колит, езофагит, анално възпаление	Чести Стоматит/мукозит, диария, гадене, коремна болка Нечести Повръщане, болезненост в областта на устата, дисфагия, болка в хранопровода или стомашно-чревния тракт С неизвестна честота Стомашен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина, неутропеничен колит
Хепатобилиарни нарушения*	Нечести Вено-оклузивно чернодробно заболяване С неизвестна честота Хепатотоксичност, хепатомегалия	С неизвестна честота Вено-оклузивно чернодробно заболяване, хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Макулопапуларен обрив, пурпура, еритем, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, пруритус, алоpecia Нечести Еритема мултиформе, акнеиформен дерматит, обрив, суха кожа С неизвестна честота Кожна некроза или язва, дерматит, хиперпигментация на кожата[†]	Нечести Макулопапуларен обрив С неизвестна честота Кожна некроза, пурпура, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести Болка в крайник, болка в гърба, болка в костите, артралгия Нечести Миалгия	С неизвестна честота Болка в крайник, болка в костите

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести Остро бъбречно увреждане, хематурия Нечести Болка в пикочните пътища С неизвестна честота Бъбречна недостатъчност, хеморагичен цистит ^в , дизурия	Нечести Остро бъбречно увреждане С неизвестна честота Хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Астенични състояния (умора, астения, летаргия) Чести Едем, пирексия ^д , студени тръпки Нечести Гръдна болка от извънсърдечен произход, болка	Чести Умора С неизвестна честота Гръдна болка от извънсърдечен произход, пирексия ^д
Изследвания	Много чести Повишен билирубин в кръвта Чести Повишени трансаминази (ALT/AST), повишена γGT, повишен С-реактивен протеин, намалено тегло, увеличено тегло Нечести Повишена алкална фосфатаза в кръвта С неизвестна честота Повишена лактатдехидрогеназа (LDH) в кръвта	Чести Повишен билирубин в кръвта, повишени трансаминази (ALT/AST), повишена γGT Нечести Повишен С-реактивен протеин С неизвестна честота Повишена алкална фосфатаза в кръвта

* Вижте подробния текст в точките по-долу

^а Клинично или микробиологично документирана инфекция с неутропения степен 3 или 4 (абсолютен брой неутрофили [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) и сепсис

^б Ацидозата може да бъде следствие от освобождаването на метансулфонова киселина чрез активиране/разцепване на треосулфан в плазмата

^в Брой съобщения (> 2) след базираното на треосулфан кондициониране, получени от други източници

^г Бронзова пигментация

^д Висока температура в отсъствие на неутропения, където неутропенията се дефинира като ANC < 1,0 x 10⁹/l

Описание на избрани нежелани реакции

Общо инфекции

Общата честота на инфекциите е 10,1% (62/613). Това включва честотата на бактериални, вирусни и гъбични инфекции (50/613; 8,1%) и общо на сепсис (12/613; 2%). Най-честият вид инфекция е инфекция на белите дробове (10/62 [16,1%]). Патогените включват бактерии (напр. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), вируси (напр. цитомегаловирус ([CMV]),

Epstein-Barr вирус [EBV]), а също и гъбички (напр. кандида). Общо сепсис включва сепсис (9/613; 1,5%), стафилококов сепсис (2/613; 0,3%) и ентерококов сепсис (1/613; 0,2%). Процентът на инфекция е най-нисък при пациенти, лекувани с дозовата схема 10 g/m² треосулфан на ден от ден -4 до -2 (8,1%).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Една пациентка от 613 възрастни пациенти (0,2%) развива вторично малигнено заболяване (рак на гърдата). Други изследователи съобщават още няколко случая на вторични малигнености след базирано на треосулфан кондициониране. След продължително лечение на пациенти със солидни тумори с конвенционални дози перорален треосулфан, при 1,4% от 553 пациенти се наблюдава остра миелоидна левкемия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нарушения на кръвта се наблюдават при 62 от 613 възрастни пациенти (10,1%). Най-честата нежелана реакция е фебрилна неутропения (10,1%). Най-ниската честота е отбелязана при дозовата схема 10 g/m²/ден, ден -4 до -2 (4,4%).

Медианата (25%/75% персентили) на продължителността на неутропенията е 14 (12, 20) дни при дозата 10 g/m² треосулфан и 17,5 (14, 21) дни при дозата 14 g/m² треосулфан.

Сърдечни нарушения

Сърдечни нарушения са наблюдавани при 21 пациенти (3,4%). Най-честите нежелани реакции са сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене (1,0%), синусова тахикардия (0,8%), суправентрикуларна тахикардия (0,3%) и вентрикуларна екстрасистула (0,3%). Има отделни случаи на сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и инфаркт на миокарда. Най-ниската честота на сърдечни нарушения се наблюдава при дозовата схема 10 g/m²/ден, ден -4 до -2 (2,6%).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения са наблюдавани при 379 пациенти (61,8%). Най-честите съобщавани нежелани реакции са гадене (38,0%), стоматит (36,4%), повръщане (22,5%), диария (14,4%) и коремна болка (9,6%). Най-ниските честоти на тези нежелани реакции се наблюдават при дозовата схема 10 g/m² на ден, ден -4 до -2 (съответно 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% и 6,7%).

Хепатобилиарни нарушения

Общата честота на вено-оклузивно чернодробно заболяване (veno-occlusive liver disease – VOD) е 0,8% (5/613). VOD възниква само при дозовата схема 14 g/m²/ден треосулфан. Никой от тези случаи не е с летален изход или животозастрашаващ.

Педиатрична популация

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции, дадени в таблицата по-долу, са получени при две клинични изпитвания (включващи общо 121 пациенти; медиана на възрастта 7 години [диапазон 0-17 години]), където треосулфан в комбинация с флударабин (и предимно с добавка на тиотепа) е прилаган като кондициониращо лечение преди alloHSCТ при педиатрични пациенти с малигнени или немалигнени заболявания. Треосулфан е прилаган в дозов диапазон 10-14 g/m² BSA в три последователни дни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде

направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Инфекции и инфестации*	Много често Инфекции (бактериални, вирусни, гъбични)	Често Инфекции (бактериални, вирусни, гъбични)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)*	С неизвестна честота Свързана с лечението вторична малигненост ^a	С неизвестна честота Свързана с лечението вторична малигненост ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много често Миелосупресия, панцитопения С неизвестна честота Фебрилна неутропения	Много често Миелосупресия, панцитопения С неизвестна честота Фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота Алкалоза, електролитен дисбаланс, хипомагнезиемия, намален апетит	С неизвестна честота Алкалоза
Нарушения на нервната система*	Често Главоболие С неизвестна честота Гърч, парестезия	С неизвестна честота Парестезия
Нарушения на очите	С неизвестна честота Конюнктивален кръвоизлив, сухота в очите	
Съдови нарушения	С неизвестна честота Синдром на нарушена капилярна пропускливост, хипертония, хипотония	С неизвестна честота Синдром на нарушена капилярна пропускливост, хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Често Орофарингеална болка, епистаксис С неизвестна честота Хипоксия, кашлица	С неизвестна честота Хипоксия
Стомашно-чревни нарушения	Много често Стоматит/мукозит, диария, гадене, повръщане, коремна болка Често Дисфагия, анално възпаление, орална болка С неизвестна честота Неутропеничен колит, диспепсия, проктит, болка във венците, болка в хранопровода, запек	Много често Стоматит/мукозит Често Дисфагия, диария, гадене, повръщане С неизвестна честота Неутропеничен колит, коремна болка, болка в хранопровода

Системо-органен клас (SOC)	Всички нежелани реакции/Честота	Нежелани реакции степен 3-4/Честота
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Хепатотоксичност С неизвестна честота Вено-оклузивно чернодробно заболяване, хепатомегалия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Пруритус, алоpecia Чести Ексфолиативен дерматит, макулопапуларен обрив, обрив, еритем, уртикария, болезненост на кожата, хиперпигментация на кожата^б С неизвестна честота Кожна язва, еритема мултиформе, булозен дерматит, акнеиформен дерматит, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, дерматит от пелени^а	Чести Ексфолиативен дерматит, макулопапуларен обрив С неизвестна честота Еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота Болка в крайник	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота Остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, неинфекциозен цистит, хематурия	С неизвестна честота Остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, неинфекциозен цистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота Скротален еритем, болка в пениса	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Пирексия^с Чести Студени тръпки С неизвестна честота Подуване на лицето, умора, болка	
Изследвания	Много чести Повишена ALT Чести Повишена AST, повишен билирубин в кръвта, повишен С-реактивен протеин С неизвестна честота Повишена γGT	Чести Повишена ALT, повишен билирубин в кръвта С неизвестна честота Повишена AST, повишена γGT, повишен С-реактивен протеин

* Вижте подробния текст в точките по-долу

^a Съобщения за случаи (> 1) след базирано на треоулуфан кондициониране, получени от други източници

^b Бронзова пигментация

^b Висока температура в отсъствие на неутропения, където неутропенията се дефинира като $ANC < 1,0 \times 10^9/l$

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Общата честота на инфекции при 121 педиатрични пациенти е 11,6% (14/121) и по този начин е сравнима с тази при възрастните. Честотата е по-висока в педиатричната възрастова група 12–17 години (6/39 [15,4%]) в сравнение с по-малките деца (7/59 [11,9%]).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Един случай на вторично малигнено заболяване (миелодиспластичен синдром) се съобщава при едно дете около 12 месеца след базирано на треоулуфан кондициониране при сърповидно-клетъчна болест.

Шест случая на вторично малигнено заболяване се съобщават от други изследователи след базирано на треоулуфан кондициониране. Пет педиатрични пациенти са получили alloHSCT за първична имунна недостатъчност, т.е. заболявания сами по себе си с повишен риск от неоплазии. Те са развили миелодиспластичен синдром, остра лимфобластна левкемия, сарком на Ewing. Един пациент с хемофагоцитна лимфохистиоцитоза е развил вторична ювенилна хронична миелоидна левкемия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Медианата (25%/75% персентили) на продължителността на неутропенията е 22 (17, 26) дни при педиатрични пациенти с малигнени заболявания и 20 (15, 25) дни при пациенти с немалигнени нарушения.

Нарушения на нервната система

Гърч в контекста на енцефалитна инфекция се съобщава при един от 121 педиатрични пациенти. Доклад от инициирано от изследователите изпитване при деца с първична имунна недостатъчност описва пет случая на гърчове, възникнали след кондициониране с други схеми, базирани на треоулуфан (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Основният токсичен ефект на треоулуфан е изявена миелоаблация и панцитопения. Освен това могат да възникнат ацидоза, кожна токсичност, гадене, повръщане и гастрит. В отсъствие на трансплантация на хематопоеични стволови клетки препоръчителната доза треоулуфан би представлявала предозиране. Не е известен специфичен антидот на предозирането с треоулуфан. Хематологичният статус трябва да се наблюдава внимателно и да се предприемат енергични поддържащи мерки в съответствие с медицинските показания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, алкилиращи средства, АТС код: L01AB02

Механизъм на действие

Треосулфан е предлекарство на бифункционално алкилиращо средство с цитотоксична активност по отношение на хематопоезичните прекурсорни клетки. Активността на треосулфан се дължи на спонтанното преобразуване в междинен продукт моноепоксид и L-диепоксибутан (вж. точка 5.2).

Епоксидите образуват алкилни нуклеофилни центрове на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и могат да индуцират ДНК кръстосани връзки, които се считат за отговорни за изчерпването на стволовите клетки и антинеопластичните ефекти.

Фармакодинамични ефекти

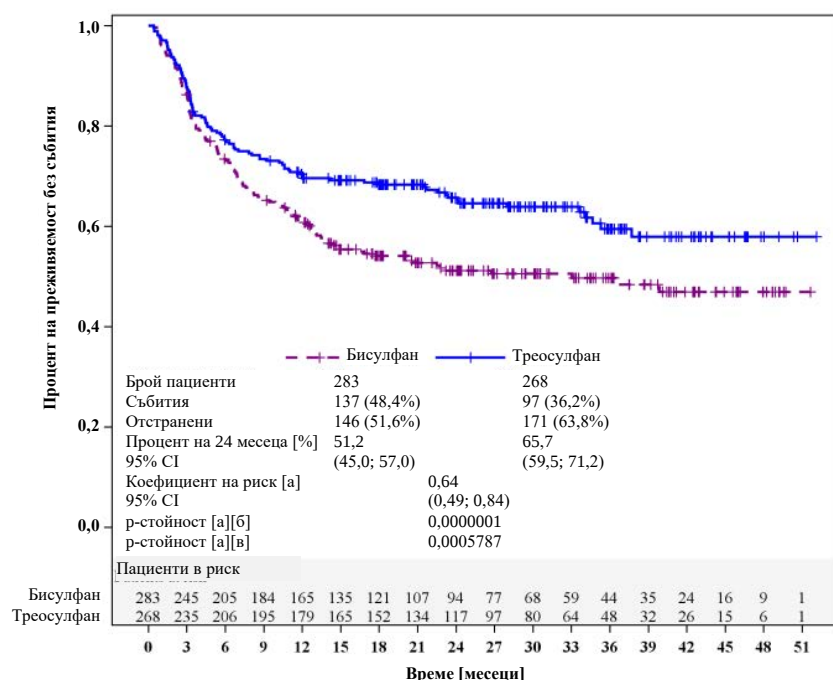
Треосулфан има широк диапазон на антинеопластична и антилевкемична активност. Това е демонстрирано спрямо трансплантирани при мишки и плъхове лимфоми/левкемии, саркоми и хепатоми, човешки туморни ксенографти, човешки туморни биопсии и клетъчни линии. Имуносупресивните ефекти на треосулфан се приписват на неговата токсичност спрямо примитивни и ангажирани прогениторни клетки, Т и NK клетки, редуциране на броя на клетките в първичните и вторичните лимфни органи и предотвратяване на „цитокиновата буря“, която предшества развитието на реакция на присадката срещу приемателя (Graft-versus-Host-Disease – GvHD) и участва в патогенезата на венооклузивното заболяване.

Клинична ефикасност и безопасност

В основното клинично изпитване фаза III възрастни пациенти с остра миелоидна левкемия (acute myeloid leukaemia – AML) или миелодиспластичен синдром (myelodysplastic syndrome – MDS) и повишен риск при стандартни терапии на кондициониране поради по-напреднала възраст (≥ 50 години) или коморбидности (скор за индекса на коморбидност при трансплантация на хематопоезични клетки [HCT-CI] > 2) са рандомизирани да получават схема на кондициониране с $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ треосулфан в комбинация с флударабин (FT₁₀; n = 268) или схема на интравенозен бусулфан (обща доза 6,4 mg/kg) в комбинация с флударабин (FB2; n = 283), последвани от alloHSCT. 64% от пациентите имат AML, а 36% MDS. Медианата на възрастта на пациентите е 60 години (диапазон 31–70 години); 25% от пациентите са по-възрастни от 65 години.

Първичната крайна точка в това проучване е преживяемост без събития (event-free survival – EFS) след 2 години. Събитията се дефинират като рецидив на заболяването, отхвърляне на присадката или смърт (което от тях възникне първо). Неинфериорността на FT₁₀ спрямо референта FB2 е доказана статистически. Р-стойността 0,0005787 показва превъзходство на треосулфан в сравнение с бусулфан (Фигура 1).

Фигура 1: Оценки на преживяемост без събития по Kaplan-Meier (група за пълен анализ)



*Коригирано за вид на донора като фактор и рискова група и център като страти с използване на регресионния модел на Cox.

^бЗа проверка на неинфериорността на треосулфан в сравнение с бусулфан.

^вЗа проверка на превъзходството на треосулфан в сравнение с бусулфан.

Анализите на EFS след 2 години за различни предварително определени подгрупи (вид на донора, рискова група, заболяване, възрастова група, НСТ-CI скор, статус на ремисия при влизане в проучването и различни комбинации на тези параметри) винаги са в полза на схемата с треосулфан (коефициент на риск [HR] от FT₁₀спр. FB2 < 1), само с едно изключение (рискова група II от пациенти със съвместим фамилен донор (matched related donor [MRD]; HR 1,18 [95% CI 0,61; 2,26]).

Допълнителни резултати са дадени в Таблица 1.

Таблица 1: Резултати от лечението след 24 месеца (група за пълен анализ)

Параметър	Треосулфан	Бусулфан	Коефициент на риск ^б (95% CI)	P стойност ^б
Брой пациенти	268	283		
Обща преживяемост ^а , % (95% CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Кумулативна честота на рецидиви/прогресия; % (95% CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Кумулативна честота на свързана с трансплантацията смъртност; % (95% CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^а На базата на оценки по Kaplan-Meier; ^б коригирано за вид на донора, рискова група и център с използване на регресионния модел на Cox

Резултатите от GvHD са дадени в Таблица 2.

Таблица 2: Кумулативна честота на GvHD (група за пълен анализ)

Параметър	Треосулфан	Бусулфан	P стойност
Брой пациенти	268	283	
Остра GvHD, всички степени; % (95% CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
ОстраGvHD, степени III/IV; % (95% CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Хронична GvHD ^a ; % (95% CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Екстензивна хронична GvHD ^a ; % (95% CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a До 2 години след alloHSCT			

Съществува ограничена информация за базираното на треосулфан кондициониране (схема FT₁₄ ± тиотепа; вж. точка 4.2) при възрастни пациенти с немалигнени нарушения(НМН). Основните показания за alloHSCTс кондициониране с треосулфан при възрастни пациенти с НМН са хемоглобинопатии (напр.сърповидно-клетъчна болест, таласемия майор [ТМ]), първична имунна недостатъчност, фагоцитен синдром, имунна дисрегулация и костномозъчна недостатъчност).

В едно проучване 31 пациенти с НМН са лекувани по схемата FT₁₄плюс анти timoцитен глобулин. Възрастта на пациентите варира от 0,4 до 30,5 години и 29% имат НСТ-СІ скорове> 2.Всички пациенти са трансплантирани, с медиана на времето до трансплантацията на неутрофили от 21 дни (диапазон, 12–46). Двугодишната прогнозна обща преживяемост е 90%. Пълен отговор на заболяването се наблюдава при 28 пациенти (90%), измерен чрез клинични симптоми и лабораторни изследвания (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

Един италиански екип е лекувал 60 пациенти с ТМ (възрастов диапазон 1-37 години, в т.ч. 12 възрастни) по схемата FT₁₄ плюс тиотепа. Всички пациенти са трансплантирани, с изключение на един, който почива в ден +11. Медианата на времето до възстановяване на неутрофилите и тромбоцитите е 20 дни. С медиана на проследяването от 36 месеца (диапазон, 4-73) 5-годишната вероятност за преживяемост е 93% (95% CI 83–97%). Не се наблюдава разлика по отношение на резултата между деца и възрастни (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473-6).

Едно ретроспективно сравнение на кондициониране, базирано на треосулфан (n = 16) спрямо базираното на бусулфан(n = 81), при възрастни пациенти показва до голяма степен сравними проценти на преживяемост(70,3 ± 15,1% *спр.* 69,3 ± 5,5%), като рискът от остра GvHD е по-малък в групата на треосулфан (съотношение на вероятностите 0,28; 95% CI 0,12–0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на базираното на треосулфан кондициониране са оценени при 70 пациенти с остра лимфобластна левкемия (acute lymphoblastic leukaemia – ALL), AML, MDS или детска миеломоноцитна левкемия (JMML), които са получавали схема на кондициониране с треосулфан и флударабин с (n = 65) или без (n = 5) тиотепа. Дозата треосулфан е адаптирана спрямо телесната повърхност (BSA) на пациента и са прилагани 10, 12 или 14 g/m² телесна повърхност на ден като двучасова интравенозна инфузия в ден -6, -5, и -4 преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Общо 37 пациенти (52,9%) са на възраст под 12 години.

Нито един пациент не е получил първично отхвърляне на присадката, но един пациент с ALL получава вторично отхвърляне на присадката. Честотата на пълен донорен химеризъм е 94,2% (90% CI 87,2–98,0%) при визитата на ден +28, 91,3% (90% CI 83,6–96,1%) при визитата на ден +100 и 91,2% (90% CI 82,4–96,5%) при визитата на месец 12.

Общата преживяемост на 24 месеца е 85,7% (90% CI 77,1–91,2%). Общо 12 от 70-те пациенти (17,1%) умират, 8 пациенти поради рецидив/прогресия и 4 пациенти във връзка с трансплантата. Отсъствието на свързана с присадката смъртност до ден +100 след HSCT (първична крайна точка) е 98,6% (90% CI 93,4–99,9%). Отбелязан е един смъртен случай поради причина, свързана с трансплантата/лечението до ден +100 след HSCT. Свързаната с трансплантата смъртност на 24 месеца е 4,6% (90% CI 1,8–11,4%). Шестнадесет пациенти са с рецидив/прогресия. Кумулативната честота на рецидив/прогресия е 23,0% (90% CI 14,7–31,3%) на месец +24.

Ефикасността и безопасността на базираното на треосулфан/флударабин ± тиотепа кондициониране са оценени допълнително при 51 пациенти с немалигнени заболявания (синдроми на първичен имунодефицит, хемоглобинопатия, вродена грешка в метаболизма и костномозъчна недостатъчност). Дозата треосулфан е адаптирана спрямо телесната повърхност (BSA) на пациента и са прилагани 10, 12 или 14 g/m² телесна повърхност на ден като двучасова интравенозна инфузия в ден -6, -5, и -4 преди инфузията на стволови клетки (ден 0). Схемата на прилагане е адаптирана по време на изпитването съобразно категориите BSA, приложими за различните дози, като следствие 2 пациенти са получили по-висока доза в сравнение с първоначалната схема на прилагане. Петнадесет оценени пациенти, лекувани с референтната схема на кондициониране бусулфан/флударабин ± тиотепа, служат като контролна група, лекувана с активно вещество. Дозата бусулфан е адаптирана спрямо телесното тегло на пациента като са прилагани 3,2 до 4,8 mg/kg/ден в дни -7, -6, -5 и -4. Повечето участници в изпитването (84% и в двете рамена) получават интензифицираната схема с тиотепа, прилаган в 2 единични дози 5 mg/kg/телесно тегло в ден -2. Повечето пациенти са на възраст 28 дни до 11 години (88,2% в рамото на треосулфан и 80% в рамото на бусулфан). Алфа тестването не е контролирано за множество тестове при това изпитване. Честотата на липса на смъртност поради трансплантацията (лечението) до ден +100 (първична крайна точка) е 100,0% (90% CI 94,3%–100,0%) в рамото на треосулфан и 90,0% (90% CI 80,1%–96,0%) в рамото на бусулфан. Общата преживяемост на 1 година е 96,1% (90% CI 88,0%–98,8%) в рамото на лечение с треосулфан и 88,0% в рамото на лечение с бусулфан (90% CI 77,9%–93,7%). Общо 2-ма пациенти (3,9%) в рамото на треосулфан и 2-ма пациенти (4,0%) в рамото на бусулфан са получили първично отхвърляне на присадката, а вторично отхвърляне на присадката се съобщава при 9 пациенти (18,4%), получаващи базирано на треосулфан кондициониране. Честотата на пълен донорен химеризъм е подобна между групите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Треосулфан е предлекарство, което спонтанно се преобразува при физиологични условия (pH 7,4; 37 °C) в междинен продукт моноепоксид и L-диепоксидбутан с полуживот 2,2 часа.

Абсорбция

След интравенозното приложение пиковите плазмени нива се достигат в края на времето за инфузията. Максималните плазмени нива (средно ± SD) при възрастни пациенти след 2-часова интравенозна инфузия на 10, 12 или 14 g/m² треосулфан са съответно 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml и 494 ± 126 µg/ml.

Разпределение

Треосулфан се разпределя бързо в тялото; преминаването му през кръвно-мозъчната бариера обаче е доста ограничено (вж. точка 5.3). Обемът на разпределение при възрастни пациенти е около 20–30 литра. Не се наблюдава кумулиране при препоръчителното дневно лечение в три последователни дни.

Треосулфан не се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

При физиологични условия (pH 7,4; температура 37 °C) фармакологично неактивният треосулфан се преобразува спонтанно (не-ензимно) в активния междинен продукт моноепоксид (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-епоксибутан-3,4-диол-4-метансулфонат) и накрая в L-диепоксид (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-диепоксидбутан).

Треосулфан не инхибира CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4 при използване на тестостерон като субстрат. Обаче, когато се използва мидазолам като субстрат, треосулфан е обратим инхибитор за CYP2C19 и 3A4. Треосулфан не инхибира транспортирането на субстратите чрез различни транспортни протеини, с изключение на P-gp и MATE2 при много високи концентрации.

Елиминиране

Плазмените концентрации на треосулфан намаляват експоненциално и се описват най-добре чрез процес на елиминиране от първи порядък, представен чрез двукомпартиментен модел. Терминалният полуживот ($T_{1/2\beta}$) на интравенозно приложение треосулфан (до 47 g/m²) е приблизително 2 часа. Приблизително 25–40% от дозата треосулфан се екскретира непроменена с урината в рамките на 24 часа, близо 90% от която в рамките на първите 6 часа след приложението.

Линейност/нелинейност

Регресионният анализ на площта под кривата концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) спрямо дозата треосулфан показва линейно съотношение.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с треосулфан при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти обикновено са изключени от alloHSCT. Около 25–40% от треосулфана се екскретира в урината; не се наблюдава обаче влияние на бъбречната функция върху бъбречния клирънс на треосулфан.

Педиатрична популация

Конвенционалното изчисляване на дозата въз основа само на резултатите за BSA при значително по-висока експозиция (AUC) на по-малките деца и кърмачетата с малка BSA е сравнимо с юношите или възрастните. Ето защо приложението на треосулфан при педиатрични пациенти трябва да се адаптира спрямо BSA (вж. точка 4.2), което води до подобна експозиция на треосулфан при деца от всички възрастови групи, която съответства на експозиция при доза 3 x 14 g/m² при възрастни.

Средният привиден терминален полуживот на треосулфан е сравним сред различните възрастови групи и варира между 1,3 и 1,6 часа.

Оценката на ФК/ФД не показва значима промяна на времето до трансплантацията като функция на AUC.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Четириседмично субхронично, интравенозно лечение при плъхове е довело до хематологични промени под формата на понижени нива на левкоцитите и неутрофилните гранулоцити; понижено относително тегло на слезката и тимуса в контекста на лимфоидна атрофия и потискане на костния мозък. Наблюдавани са лимфохистиоцитна инфилтрация в скелетната мускулатура и хистопатологични промени в пикочния мехур. Забелязани са признаци на хематурия, предимно при мъжки животни.

Поради своя алкилиращ механизъм на действие треосулфан се характеризира като генотоксично съединение с канцерогенен потенциал. Не са провеждани специални проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с треосулфан при животни. При

изследвания за хронична токсичност при плъхове обаче значително са засегнати сперматогенезата и функцията на яйчниците. В публикуваните данни в литературата се съобщава за гонадотоксичност на треосулфан при предпубертетни и пубертетни мъжки и женски мишки.

Публикуваните данни за третирането на мишки и плъхове с L-диепоксибутан (алкилиращия продукт на трансформацията на треосулфан) показват увреждане на фертилитета, развитието на матката и яйчниците и сперматогенезата.

Проучвания при ювенилни животни

В проучванията за токсичност при ювенилни плъхове треосулфан индуцира леко забавяне на физическото развитие и леко забавена времева точка на вагинално отваряне при женските. При плъховете се наблюдава много слабо преминаване на треосулфан през кръвно-мозъчната бариера. Концентрациите на треосулфан в мозъчната тъкан са 95%–98% по-ниски отколкото в плазмата. Установена е обаче приблизително 3-кратно по-висока експозиция в мозъчната тъкан на ювенилни в сравнение с млади възрастни плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Реконституиран инфузионен разтвор

След реконституиране с 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид химична и физична стабилност е демонстрирана за 3 дни при 25 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на реконституиране изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

Да не се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C), тъй като това може да причини утаяване.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор

Безцветен флакон от стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка, съдържащ 1 g треосулфан.

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор

Безцветен флакон от стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка, съдържащ 5 g треосулфан.

Trecondi се предлага в опаковки от 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както с всички цитотоксични вещества, трябва да се вземат подходящи предпазни мерки, когато се работи с треосулфан.

Лекарственият продукт трябва да се реконституира от обучен персонал. При работа с треосулфан трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или контакт с лигавиците (препоръчва се използване на подходящи предпазни ръкавици за еднократна употреба, очила, престилка и маска). Замърсените части на тялото трябва да се измият внимателно с вода и сапун, очите трябва да се промият с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. При възможност се препоръчва да се работи върху специална обезопасена работна маса, оборудвана с ламинарен поток, с непромокаемо, абсорбиращо покритие за еднократна употреба. При изхвърляне на използваните материали (спринцовки, игли и пр.), с които се реконституират цитотоксични лекарствени продукти, трябва да се полагат подходящи грижи и да се прилагат предпазни мерки. Използвайте накрайници Luer-lock за всички спринцовки и комплекти. Препоръчват се игли с голям диаметър на лумена, за да се сведе до минимум налягането и евентуалното образуване на аерозоли. Последните могат да бъдат намалени и като се използва вентилираща игла.

Не трябва да се допуска бременни жени от персонала да работят с цитотоксични средства.

Указания за реконституиране на треосулфан:

1. Треосулфан се реконституира в оригиналния му стъклен контейнер. Реконституираните разтвори на треосулфан могат да се комбинират в по-голям стъклен флакон, PVC сак или PE сак.
2. За да се избегнат проблеми с разтворимостта, затоплете разтворителя, 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид, до 25 °C – 30 °C (не повече), например на водна баня.
3. Отстранете внимателно праха треосулфан от вътрешната повърхност на флакона чрез разклащане. Тази процедура е много важна, тъй като овлажняването на праха, който полепва по повърхността, води до образуване на утайка. Ако се случи това, енергично разклатете флакона, за да се разтвори отново утайката.
4. Реконституирайте чрез разклащане всеки флакон Trecondi, съдържащ 1 g треосулфан, в 20 ml предварително затоплен (максимум 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид.
Реконституирайте чрез разклащане всеки флакон Trecondi, съдържащ 5 g треосулфан, в 100 ml предварително затоплен (максимум 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид.

За приготвяне на 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид могат да се смесят равни обеми от 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид и вода за инжекции.

Реконституираният разтвор съдържа 50 mg треосулфан на ml и представлява бистър, безцветен разтвор. Не трябва да се използват разтвори с признаци на утаяване.

Треосулфан има мутагенен и канцерогенен потенциал. Остатъците от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за реконституиране и приложение, трябва да бъдат унищожени в съответствие със стандартните процедури, приложими за антинеопластичните средства, като се спазва действащото законодателство за изхвърляне на опасни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 флакона)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 флакона)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор
Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор
треосулфан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 g треоосулфан.
Всеки флакон съдържа 5 g треоосулфан.

След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 50 mg треоосулфан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
1 g
5 g

1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Трябва да се спазват указанията за безопасно изхвърляне на антинеопластични средства.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/002(1 g, 5 флакона)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет върху флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор

треосулфан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 g треоосулфан.

Всеки флакон съдържа 5 g треоосулфан.

След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 50 mg треоосулфан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор

1 g

5 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/002(1 g, 5 флакона)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 флакон)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор
треосулфан (treosulfan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trecondi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Trecondi
3. Как се използва Trecondi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trecondi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trecondi и за какво се използва

Trecondi съдържа активното вещество треоосулфан, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства. Треоосулфан се използва за подготвяне на пациентите за присаждане на костен мозък (трансплантация на хематопоеични стволови клетки). Треоосулфан унищожава клетките на костния мозък и прави възможно присаждането на нови клетки костен мозък, което води до образуване на здрави кръвни клетки.

Trecondi се използва като **лечение преди трансплантацията на кръвни стволови клетки** при възрастни и при юноши и деца над едномесечна възраст с рак и неракови заболявания.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Trecondi

Trecondi не трябва да Ви се прилага

- ако сте алергични към треоосулфан,
- ако страдате от активна неконтролирана инфекция,
- ако страдате от тежки сърдечни, белодробни, чернодробни или бъбречни заболявания,
- ако страдате от наследствено нарушение във възстановяването на ДНК, състояние, което понижава способността да се възстановява ДНК (носителят на Вашата генетична информация),
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Trecondi е лекарство, което убива клетки (цитотоксично), и се използва за намаляване на броя на кръвните клетки. Именно това е желаният ефект с препоръчителната доза. По време на лечението ще Ви бъдат правени редовно кръвни изследвания, за да се проверява дали броят на кръвните Ви клетки не е прекалено намален.

За да се предотвратят и лекуват инфекции, ще Ви бъдат дадени лекарства като например антибиотици, противогъбични или противовирусни средства.

Trecondi може да повиши риска от поява на друг рак в бъдеще.

Тъй като възпалението на устната лигавица е честа нежелана реакция на това лекарство, трябва да спазвате подходяща устна хигиена. Препоръчват се профилактични мерки като употреба на вода за уста (например с бариерни защитни средства, антимикуробни средства) или приложение на лед в устната кухина (намалява прилива на кръв в устната лигавица и понижава количеството треосулфан, достигащо до клетките).

По време на лечението с треосулфан Вие не трябва да получавате живи ваксини.

Trecondi може да причини симптоми на менопауза (липса на менструални цикли).

Деца и юноши

Много рядко кърмачета на възраст под 4 месеца може да имат припадъци (гърчове). Децата на възраст под 1 година може да имат по-тежки нежелани реакции, засягащи дишането, отколкото по-големите. Вашето дете ще бъде наблюдавано за признаци на нежелани реакции, засягащи нервната система, и за проблеми с дишането.

Подсичане с образуване на язви в областта около ануса (перианално) може да възникне при кърмачета, прохождащи и по-големи деца, носещи памперси, тъй като когато премине в урината, треосулфан може да разрани кожата. Следователно, памперсите трябва да се сменят често в продължение на 6–8 часа след всяка доза от това лекарство.

Липсва достатъчна информация за употребата на треосулфан при деца на възраст под 1 месец.

Други лекарства и Trecondi

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Вие не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и до 6 месеца след лечението. Използвайте ефективен метод на контрацепция, когато Вие или Вашият партньор получавате това лекарство.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Вие трябва да спрете да кърмите, преди да започнете лечението с това лекарство.

Ако сте мъж, лекуван с това лекарство, Вие не трябва да създавате дете по време на лечението и до 6 месеца след него.

Това лекарство може да причини безплодие и Вие може да не сте в състояние да забременеете след лечението с него. Ако имате някакви притеснения дали ще имате деца, трябва да обсъдите това с Вашия лекар преди лечението. Мъжете трябва да потърсят съвет за възможността за съхраняване на сперма преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини гадене, повръщане и замайване, което може да намали Вашата способност за шофиране и работа с машини. Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как се използва Trecondi

Употреба при възрастни

Това лекарство се използва в комбинация с флударабин.

Препоръчителната доза е 10–14 g/m² телесна повърхност (изчислена въз основа на Вашия ръст и тегло).

Употреба при деца и юноши

Това лекарство се използва в комбинация с флударабин и в повечето случаи също с тиотепа.

Препоръчителната доза е 10–14 g/m² телесна повърхност.

Как се прилага Trecondi

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар. То се прилага чрез вливане (инфузия) във вена в продължение на 2 часа за 3 дни преди инфузията на стволови клетки в кръвта.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Най-сериозните нежелани реакции от лечението с треосулфан или процедурата на трансплантация включват:

- намаляване на броя на кръвните клетки, което се цели с това лекарство, за да бъдете подготвени за трансплантационната инфузия (всички пациенти: много чести)
- инфекции, причинени от бактерии, вируси и гъбички (възрастни: чести; деца и юноши: много чести)
- запушване на вена към черния дроб (възрастни: нечести; деца и юноши: с неизвестна честота)
- възпаление на белите дробове (пневмонит) (възрастни: нечести)

Вашият лекар ще следи редовно Вашата кръвна картина и чернодробните ензими, за да установи и контролира тези събития.

Възрастни

По-долу е даден списък на всички други нежелани реакции според тяхната честота.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален брой на белите кръвни клетки с висока температура (фебрилна неутропения)
- възпаление на лигавицата на различни части от тялото, особено в устата (което може да причини образуване на язви), диария, гадене, повръщане
- умора
- повишено ниво на билирубин в кръвта (чернодробен пигмент, често признак за чернодробни проблеми)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на кръвта (сепсис)
- алергични реакции
- понижен апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- главоболие, замаяване
- промени и отклонения в сърдечния ритъм (неравномерно, ускорено или забавено сърцебиене)
- високо или ниско кръвно налягане, зачервяване на лицето

- затруднено дишане, кървене от носа
- болка в устата, възпаление на стомаха, стомашно разстройство, коремна болка, запек, трудност при преглъщане, болка в хранопровода или стомаха
- вид обрив с плоски или надигнати червени пъпки по кожата (макулопапулозен обрив), червени петна по кожата (пурпура), зачервяване на кожата (еритем), синдром „ръка-крак“ (дланите на ръцете или ходилата на стъпалата изтръпват, стават безчувствени, отичат болезнено или се зачервяват), сърбеж, косопад
- болка в ръцете или краката, болка в гърба, болка в костите, болка в ставите
- внезапно влошаване на бъбречната функция, кръв в урината
- задържане на течност в тялото, причиняващо отичане (едем), висока температура, студени тръпки
- повишени чернодробни ензими, повишен С-реактивен белтък (маркер за възпаление в тялото), увеличаване на телото, загуба на тегло

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- нарушен контрол на нивото на кръвната захар, проявяващ се с високо или ниско ниво на кръвната захар
- обърканост
- кървене в мозъка, проблеми с нервите на ръцете или краката със симптоми като безчувственост, намалена или увеличена чувствителност, изтръпване, пареща болка (периферна сензорна невропатия)
- световъртеж (вертиго)
- образуване на синини
- течност около белите дробове (плеврален излив), възпаление на гърлото, възпаление или болка в гръкляна, хълцане
- кървене в устата, усещане за подуване, сухота в устата
- вид обрив с червени петна и понякога с оцветена в мораво или покрита с мехури област в центъра (еритема мултиформе), акне, обрив, суха кожа
- болка в мускулите
- болка в пикочните пътища
- гръдна болка, която не е свързана със сърдечни проблеми, болка
- повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта (Вашият лекар ще направи изследване за това)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- животозастрашаващо състояние след инфекция на кръвта (септичен шок)
- различен вид рак, причинен от химиотерапията (вторично злокачествено заболяване)
- повишена киселинност в кръвта
- отклонения в мозъчната функция (енцефалопатия), неспокойни, еднообразни или неволни движения и ускорена реч (екстрапирамидно нарушение), припадане, усещане за изтръпване, бодежи или безчувственост (парестезия)
- сухота в очите
- сърцето не изпомпва достатъчно кръв за нуждите на тялото (сърдечна недостатъчност), сърдечен удар (инфаркт), течност в сърдечната торбичка (перикарден излив)
- запушване на кръвоносен съд (емболия)
- болка в гърлото, пресипване на гласа, кашлица
- стомашно-чревно кървене, възпаление на дебелото черво, възпаление на хранопровода, възпаление на ануса
- чернодробно увреждане, причинено от лекарства, увеличен черен дроб
- възпаление на кожата (дерматит), разрушаване на кожна тъкан, кожна язва, бронзова пигментация на кожата
- бъбречна недостатъчност, възпаление на пикочния мехур с кървене (хеморагичен цистит), болка при уриниране (дизурия)
- повишено ниво на лактатдехидрогеназа в кръвта (вещество, което показва тъканно или клетъчно увреждане)

Деца и юноши

По-долу е даден списък на всички други нежелани реакции според тяхната честота.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- възпаление на лигавиците, особено в устата (с язви), диария, гадене, повръщане, коремна болка
- чернодробно увреждане
- сърбеж, косопад
- висока температура
- повишено ниво на вид чернодробен ензим (ALT) в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- болка в гърлото, кървене от носа
- трудност при преглъщане, възпаление на ануса, болка в устата
- зачервяване и лющене на по-голямата част от кожата по тялото (ексфолиативен дерматит), вид обрив с плоски или надигнати червени пъпки по кожата (макулопапулозен обрив), обрив, зачервяване на кожата (еритем), уртикария, болезненост на кожата, бронзова пигментация на кожата
- студени тръпки
- повишено ниво на вид чернодробен ензим (AST) и на билирубин в кръвта (чернодробен пигмент, често признак на чернодробни проблеми), повишен С-реактивен протеин (маркер за наличие на възпаление в организма)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- различен вид рак, причинен от химиотерапията (вторично злокачествено заболяване)
- намален брой на белите кръвни клетки с висока температура (фебрилна неутропения)
- по-малко количество киселина в кръвта от нормалното (алкалоза), отклонения в нивата на електролитите в кръвта, понижено ниво на магнезий в кръвта, понижен апетит
- гърч, усещане за изтръпване, мравучкане или безчувственост (парестезия)
- кървене в окото, сухота в очите
- изтичане на течност от капилярите (малки кръвоносни съдове), високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане
- намаляване на снабдяването с кислород на части от тялото (хипоксия), кашлица
- възпаление на дебелото черво, стомашно разстройство, възпаление на лигавицата на правото черво, болка във венците, болка в хранопровода, запек
- увеличен черен дроб
- кожна язва, вид обрив с червени петна и понякога с оцветена в мораво или покрита с мехури област в центъра (еритема мултиформе), кожно заболяване с мехури, пълни с течност (булозен дерматит), акне, синдром „ръка-крак“ (дланите на ръцете или ходилата изтръпват, стават безчувствени, отичат болезнено или се зачервяват), обрив от пелени с язви в областта около ануса
- болка в ръцете или краката
- влошаване на бъбречната функция, бъбречна недостатъчност, възпаление на пикочния мехур (цистит), кръв в урината
- зачервяване на кожата в областта на скротума, болка в пениса
- натрупване на течност в тъканите, което причинява подуване на лицето, отпадналост, болка
- повишено ниво на чернодробен ензим в кръвта (гама-глутамилтрансфераза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете

също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trecondi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарството, вижте информацията за медицински специалисти по-долу.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trecondi

Активно вещество е треосулфан. Това лекарство не съдържа други съставки.

Trecondi 1 g прах за инфузионен разтвор
1 флакон с прах съдържа 1 g треосулфан.

Trecondi 5 g прах за инфузионен разтвор
1 флакон с прах съдържа 5 g треосулфан.

След разтваряне 1 ml от разтвора съдържа 50 mg треосулфан.

Как изглежда Trecondi и какво съдържа опаковката

Бял кристален прах в стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка. Trecondi се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 5 флакона (стъкло тип I).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия
Тел.: +49 4103 8006-0
Факс: +49 4103 8006-100
Имейл: contact@medac.de

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Както с всички цитотоксични вещества, трябва да се вземат подходящи предпазни мерки, когато се работи с треосулфан.

Лекарственият продукт трябва да се реконституира от обучен персонал. При работа с треосулфан трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или контакт с лигавиците (препоръчва се използване на подходящи предпазни ръкавици за еднократна употреба, очила, престилка и маска). Замърсените части на тялото трябва да се измият внимателно с вода и сапун, очите трябва да се промият с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. При възможност се препоръчва да се работи върху специална обезопасена работна маса, оборудвана с ламинарен поток, с непромокаемо, абсорбиращо покритие за еднократна употреба. При изхвърляне на използваните материали (спринцовки, игли и пр.), с които се реконституират цитотоксични лекарствени продукти, трябва да се полагат подходящи грижи и да се прилагат предпазни мерки. Използвайте накрайници Luer-lock за всички спринцовки и комплекти. Препоръчват се игли с голям диаметър на лумена, за да се сведе до минимум налягането и евентуалното образуване на аерозоли. Последните могат да бъдат намалени и като се използва вентилираща игла.

Не трябва да се допуска бременни жени от персонала да работят с цитотоксични средства.

Указания за реконституиране на треосулфан:

1. Треосулфан се реконституира в оригиналния му стъклен контейнер. Реконституираните разтвори на треосулфан могат да се комбинират в по-голям стъклен флакон, PVC сак или PE сак.
2. За да се избегнат проблеми с разтворимостта, затоплете разтворителя, 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид, до 25 °C – 30 °C (не повече), например на водна баня.
3. Отстранете внимателно праха треосулфан от вътрешната повърхност на флакона чрез разклащане. Тази процедура е много важна, тъй като овлажняването на праха, който полепва по повърхността, води до образуване на утайка. Ако се случи това, енергично разклатете флакона, за да се разтвори отново утайката.
4. Реконституирайте чрез разклащане всеки флакон Trecondi, съдържащ 1 g треосулфан, в 20 ml предварително затоплен (максимум 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид.
Реконституирайте чрез разклащане всеки флакон Trecondi, съдържащ 5 g треосулфан, в 100 ml предварително затоплен (максимум 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид.

За приготвяне на 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид могат да се смесят равни обеми от 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид и вода за инжекции.

Реконституиран инфузионен разтвор

Реконституираният разтвор съдържа 50 mg треосулфан на ml и представлява бистър, безцветен разтвор.

Не трябва да се използват разтвори с признаци на утаяване.

След реконституиране с 4,5 mg/ml (0,45%) разтвор на натриев хлорид химическа и физическа стабилност е демонстрирана за 3 дни при 25 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на реконституиране изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

Реконституираният разтвор да не се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C), тъй като това може да причини утаяване.

Треосулфан има мутагенен и канцерогенен потенциал. Остатъците от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за реконституиране и приложение, трябва да бъдат унищожени в съответствие със стандартните процедури, приложими за антинеопластичните средства, като се спазва действащото законодателство за изхвърляне на опасни отпадъци.