

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju  
Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju  
Jedna bočica praška sadrži 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju  
Jedna bočica praška sadrži 5 g treosulfana.

Kada se rekonstituira kako je opisano u dijelu 6.6, 1 ml otopine za infuziju sadrži 50 mg treosulfana.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli kristaličan prašak.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Treosulfan u kombinaciji s fludarabinom indiciran je kao dio terapije kondicioniranja prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika starijih od jednog mjeseca s malignom i nemalignom bolešću.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Primjenu treosulfana treba nadzirati liječnik s iskustvom u terapiji kondicioniranja prije provedbe alloHSCT-a.

#### Doziranje

##### *Odrasli s malignom bolešću*

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom.

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 10 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-4., -3., -2. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 30 g/m<sup>2</sup>.
- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-6., -5., -4., -3., -2. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina na -4., -3., -2. dan (režim FT<sub>10</sub>).

##### *Odrasli s nemalignom bolešću*

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom, s tiotepom ili bez nje.

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-6., -5., -4. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 42 g/m<sup>2</sup>.
- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-7., -6., -5., -4., -3. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina na -6., -5., -4. dan (režim FT<sub>14</sub>).
- Tiotepa 5 mg/kg dvaput na dan daje se kao dvije intravenske infuzije tijekom 2 – 4 sata na -2. dan prije infuzije matičnih stanica (0. dan).

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija starija od 1 mjeseca*

Treosulfan se daje u kombinaciji s fludarabinom, s tiotepom (intenzivni režim; režim FT<sub>10-14</sub>TT) ili bez nje (režim FT<sub>10-14</sub>).

Preporučena doza i raspored primjene:

- Treosulfan 10 – 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao dvosatna intravenska infuzija daje se tijekom tri uzastopna dana (-6., -5., -4. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza treosulfana je 30 – 42 g/m<sup>2</sup>.  
Dozu treosulfana treba prilagoditi prema bolesnikovoj tjelesnoj površini kako slijedi (vidjeti dio 5.2):

Tjelesna površina (m <sup>2</sup> )	Doza treosulfana (g/m <sup>2</sup> )
< 0,4	10,0
≥ 0,4 do < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine po danu kao polusatna intravenska infuzija daje se tijekom pet uzastopnih dana (-7., -6., -5., -4., -3. dan) prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupna doza fludarabina je 150 mg/m<sup>2</sup>.
- Treosulfan je potrebno primijeniti prije fludarabina.
- Tiotepa (intenzivni režim 5 mg/kg dvaput na dan) daje se kao dvije intravenske infuzije tijekom 2 – 4 sata na -2. dan prije infuzije matičnih stanica (0. dan).

Sigurnost i djelotvornost treosulfana u djece u dobi manjoj od 1 mjeseca nisu još ustanovljene.

#### *Starije osobe*

Prilagodba doze nije potrebna ni u jednoj podskupini starije populacije.

#### *Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije*

Prilagodba doze nije potrebna u slučajevima blagog ili umjerenog oštećenja, ali je treosulfan kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem (vidjeti dio 4.3).

#### Način primjene

Treosulfan je namijenjen za intravensku primjenu kao dvosatna infuzija.

#### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Pri rukovanju treosulfanom potrebno je izbjegavati njegovo udisanje, doticaj s kožom ili sluznicama. Trudnice među osobljem treba isključiti iz rukovanja citotoksičnim lijekovima.

Intravensku primjenu treba provesti sigurnom tehnikom kako bi se izbjegla ekstravazacija (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar.
- Aktivna nekontrolirana zarazna bolest.
- Istodobno prisutno teško oštećenje funkcije srca, pluća, jetre i bubrega.
- Fanconijeva anemija i drugi poremećaji popravka DNA.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Primjena živog cjepiva.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Mijelosupresija

Duboka mijelosupresija s pancitopenijom željeni je učinak terapije kondicioniranja treosulfanom koji se događa u svih bolesnika. Stoga se preporučuje često pratiti krvnu sliku, sve do oporavka hematopoetskog sustava.

Tijekom faza teške neutropenije (medijan trajanja razdoblja neutropenije iznosi 14 – 17,5 dana u odraslih i 20 – 22 dana u pedijatrijskih bolesnika) povećan je rizik od infekcije. Stoga je potrebno razmotriti potrebu profilaktičke ili empirijske terapije protiv infekcija (bakterijskih, virusnih, gljivičnih). Potporno liječenje faktorima rasta (G-CSF, GM-CSF) i transfuzijama trombocita i/ili eritrocita treba provoditi kako je indicirano.

##### Sekundarne maligne bolesti

Sekundarne maligne bolesti dobro su poznate komplikacije u osoba s dugim preživljjenjem nakon alloHSCT-a. U kojoj mjeri treosulfan pridonosi njihovojo pojavi nije poznato. Bolesniku je potrebno objasniti mogući rizik od pojave sekundarne maligne bolesti. Na temelju podataka u ljudi, Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) svrstala je treosulfan u tvari kancerogene za ljude.

##### Mukozitis

Oralni mukozitis (uključujući onaj visokog stupnja težine) vrlo je česta nuspojava kondicioniranja treosulfanom prije postupka alloHSCT (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se profilaksa mukozitisa (npr. topikalni antimikrobni lijekovi, mukoprotektivi, led i odgovarajuća oralna higijena).

##### Cjepiva

Ne preporučuje se istodobna primjena živih atenuiranih cjepiva.

##### Plodnost

Treosulfan može štetno utjecati na plodnost. Stoga se muškarcima liječenim treosulfanom savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga, te da zbog moguće irreverzibilne neplodnosti izazvane terapijom treosulfanom potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja. U bolesnica u predmenopauzi često nastaje supresija jajnika i amenoreja sa simptomima menopauze (vidjeti dio 4.6).

## Pedijatrijska populacija

### *Napadaji*

Bilo je izoliranih prijava napadaja u dojenčadi (u dobi  $\leq 4$  mjeseca) s primarnim imunodeficijencijama nakon terapije kondicioniranja treosulfanom u kombinaciji s fludarabinom ili ciklofosfamidom. Stoga je dojenčad u dobi  $\leq 4$  mjeseca potrebno pratiti zbog znakova mogućih neuroloških nuspojava. Iako se ne može dokazati da im je uzrok bio treosulfan, u djece mlađe od 1 godine može se uzeti u obzir profilaksa klonazepamom.

### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

U pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih kondicioniranju treosulfanom postojala je značajna povezanost između dobi i respiratorne toksičnosti.

U djece mlađe od jedne godine (uglavnom s nemalignim bolestima, posebice imunodeficijencijama) bilo je više respiratornih toksičnosti III./IV. stupnja, vjerojatno zbog plućnih infekcija koje su postojale i prije početka terapije kondicioniranja.

### *Pelenski dermatitis*

Pelenski dermatitis može se razviti u male djece zbog izlučivanja treosulfana u mokraći. Stoga je tijekom 6 – 8 sati nakon svake infuzije treosulfana potrebno često mijenjati pelene.

### Ekstravazacija

Treosulfan se smatra iritansom. Intravensku primjenu treba provesti sigurnom tehnikom. Ako se sumnja na ekstravazaciju, potrebno je uvesti opće mjere sigurnosti. Nije dokazana nikakva specifična mjera koja bi mogla poslužiti kao preporuka.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U kemoterapiji visokim dozama nisu opažene interakcije treosulfana.

Na temelju detaljnih ispitivanja *in vitro*, potencijalne interakcije visokih koncentracija treosulfana u plazmi i supstrata CYP3A4, CYP2C19 ili P-glikoproteina (P-gp) nisu potpuno isključene. Fiziološkim farmakokinetičkim modelima predviđena je slaba ( $AUC$  omjer  $\geq 1,25$  i  $< 2$ ) do umjerena ( $AUC$  omjer  $\geq 2$  i  $< 5$ ) interakcija za CYP3A4, slaba interakcija za CYP2C19 te zanemariva ( $AUC$  omjer  $< 1,25$ ) interakcija za P-gp. Stoga se tijekom terapije treosulfanom ne smiju primjenjivati lijekovi uskog terapijskog indeksa (npr. digoksin) koji su supstrati CYP3A4 ili CYP2C19.

Uzimajući u obzir općeniti vremenski raspored uzimanja i odgovarajuća farmakokinetička svojstva (npr. poluvijek) istodobno primjenjivanih lijekova, mogućnost interakcije može se smanjiti na kategoriju „bez interakcije“ ( $AUC$  omjer  $< 1,25$ ) ako se svi istodobno primjenjivani lijekovi daju 2 sata prije ili 8 sati nakon dvosatne intravenske infuzije treosulfana.

Učinak treosulfana na farmakokinetiku fludarabina nije poznat.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Spolno aktivni muškarci i žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon toga.

## Trudnoća

Nema podataka o primjeni treosulfana u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Treosulfan je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treosulfan u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja treosulfanom.

## Plodnost

Treosulfan može oštetiti plodnost u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.4). Zbog moguće irreverzibilne neplodnosti, muškarci moraju potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja.

Kao što je poznato za druga alkilirajuća sredstva za kondicioniranje, treosulfan može prouzročiti supresiju jajnika i amenoreju sa simptomima menopauze u žena u predmenopauzi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Treosulfan umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće je da će određene nuspojave treosulfana kao što su mučnina, povraćanje ili omaglica utjecati na te funkcije.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Duboka mijelosupresija/pancitopenija željeni je učinak terapije kondicioniranja i događa se u svih bolesnika. Krvna slika obično se oporavi nakon HSCT-a.

Najčešće opažene nuspojave (odrasli/pedijatrijski bolesnici) nakon kondicioniranja treosulfanom, a prije postupka alloHSCT, uključuju ukupne infekcije (10,1 %/11,6%), gastrointestinalne poremećaje (mučnina [38,0 %/26,4 %], stomatitis [36,4 %/66,1 %], povraćanje [22,5 %/42,1 %], proljev [14,4 %/33,1 %], bol u abdomenu [9,6 %/17,4 %]), umor (14,4 %/1,7 %), hepatotoksičnost (0,3 %/26,4 %), febrilnu neutropeniju (10,1 %/1,7 %), smanjen apetit (8,0 %/0,8 %), makulopapularni osip (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopeciju (1,5 %/9,9 %), pireksiju (4,1 %/13,2 %), edem (6,2 %/0,8 %), osip (0,7 %/5,8 %) i povišenja alanin transaminaze (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartat transaminaze (AST [4,1 %/6,6 %]) i bilirubina (17,1 %/6,6 %).

### Odrasli

#### *Tablični popis nuspojava*

Učestalosti nuspojava navedenih u tablici u nastavku zabilježene su u 5 kliničkih ispitivanja (uključivala su ukupno 613 bolesnika) u kojima je treosulfan u kombinaciji s fludarabinom ispitivan kao terapija kondicioniranja prije alloHSCT-a u odraslih bolesnika. Treosulfan je primijenjen u rasponu doza od 10 do 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine tijekom 3 uzastopna dana.

Nuspojave su navedene ispod, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
<b>Infekcije i infestacije*</b>	<p><b>Često</b> infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), sepsa<sup>a</sup></p> <p><b>Nepoznato</b> septički šok<sup>c</sup></p>	<p><b>Često</b> infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), sepsa<sup>a</sup></p> <p><b>Nepoznato</b> septički šok<sup>c</sup></p>
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*</b>	<b>Nepoznato</b> sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem	<b>Nepoznato</b> sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem
<b>Poremećaji krv i limfnog sustava*</b>	<b>Vrlo često</b> mijelosupresija, pancitopenija, febrilna neutropenija	<b>Vrlo često</b> mijelosupresija, pancitopenija, febrilna neutropenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	<p><b>Često</b> preosjetljivost</p>	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<p><b>Često</b> smanjen apetit</p> <p><b>Manje često</b> poremećena tolerancija glukoze uključujući hiperglikemiju i hipoglikemiju</p> <p><b>Nepoznato</b> acidoza<sup>b</sup></p>	<p><b>Često</b> smanjen apetit</p> <p><b>Manje često</b> poremećena tolerancija glukoze uključujući hiperglikemiju i hipoglikemiju</p> <p><b>Nepoznato</b> acidoza<sup>b</sup></p>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<p><b>Često</b> nesanica</p> <p><b>Manje često</b> stanje konfuzije</p>	<p><b>Nepoznato</b> stanje konfuzije</p>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<p><b>Često</b> glavobolja, omaglica</p> <p><b>Manje često</b> intrakranijalna hemoragija, periferna senzorna neuropatija</p> <p><b>Nepoznato</b> encefalopatija, ekstrapiramidni poremećaj, sinkopa, paretezija</p>	<p><b>Manje često</b> glavobolja</p> <p><b>Nepoznato</b> encefalopatija, intrakranijalna hemoragija, sinkopa, periferna senzorna neuropatija</p>
<b>Poremećaji oka</b>	<b>Nepoznato</b> suho oko	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<b>Manje često</b> vertigo	
<b>Srčani poremećaji*</b>	<p><b>Često</b> srčane aritmije (npr. fibrilacija atrija, sinusna aritmija)</p> <p><b>Nepoznato</b> srčani zastoj, srčano zatajenje, infarkt miokarda, perikardijalni izljev</p>	<p><b>Manje često</b> srčane aritmije (npr. fibrilacija atrija, sinusna aritmija)</p> <p><b>Nepoznato</b> srčani zastoj, infarkt miokarda</p>

<b>Klasifikacija organskih sustava (SOC)</b>	<b>Sve nuspojave / učestalost</b>	<b>Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost</b>
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<p><b>Često</b> hipertenzija, hipotenzija, navale crvenila</p> <p><b>Manje često</b> hematom</p> <p><b>Nepoznato</b> embolija</p>	<p><b>Manje često</b> hipertenzija</p> <p><b>Nepoznato</b> embolija</p>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	<p><b>Često</b> dispneja, epistaksa</p> <p><b>Manje često</b> pneumonitis, pleuralni izljev, upala farinška ili larinška, orofaringealni bol, štucanje</p> <p><b>Nepoznato</b> laringealni bol, kašalj, disfonija</p>	<p><b>Manje često</b> dispneja</p> <p><b>Nepoznato</b> pneumonitis, pleuralni izljev, upala farinška, epistaksa</p>
<b>Poremećaji probavnog sustava*</b>	<p><b>Vrlo često</b> stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, povraćanje</p> <p><b>Često</b> oralni bol, gastritis, dispepsija, konstipacija, disfagija, bol u abdomenu, ezofagealni ili gastrointestinalni bol</p> <p><b>Manje često</b> krvarenje u ustima, distenzija abdomena, suha usta</p> <p><b>Nepoznato</b> krvarenje u želucu, neutropenijski kolitis, ezofagitis, upala anusa</p>	<p><b>Često</b> stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, bol u abdomenu</p> <p><b>Manje često</b> povraćanje, oralni bol, disfagija, ezofagealni ili gastrointestinalni bol</p> <p><b>Nepoznato</b> krvarenje u želucu ili ustima, neutropenijski kolitis</p>
<b>Poremećaji jetre i žuči*</b>	<p><b>Manje često</b> veno-okluzivna bolest jetre</p> <p><b>Nepoznato</b> hepatotoksičnost, hepatomegalija</p>	<p><b>Nepoznato</b> veno-okluzivna bolest jetre, hepatotoksičnost</p>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<p><b>Često</b> makulopapularni osip, purpura, eritem, sindrom palmarno-planitarne eritrodizestezije, pruritus, alopecija</p> <p><b>Manje često</b> multiformni eritem, akneiformni dermatitis, osip, suha koža</p> <p><b>Nepoznato</b> nekroza ili ulkus kože, dermatitis, hiperpigmentacija kože<sup>d</sup></p>	<p><b>Manje često</b> makulopapularni osip</p> <p><b>Nepoznato</b> nekroza kože, purpura, eritem</p>

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	<b>Često</b> bol u udu, bol u ledima, bol u kostima, artralgija  <b>Manje često</b> mialgija	<b>Nepoznato</b> bol u udu, bol u kostima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	<b>Često</b> akutno oštećenje bubrega, hematurija  <b>Manje često</b> bol u mokraćnom sustavu  <b>Nepoznato</b> zatajenje bubrega, hemoragični cistitis <sup>c</sup> , dizurija	<b>Manje često</b> akutno oštećenje bubrega  <b>Nepoznato</b> hematurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<b>Vrlo često</b> stanje astenije (umor, astenija, letargija)  <b>Često</b> edem, pireksija <sup>e</sup> , zimica  <b>Manje često</b> nekardijalni bol u prsnom košu, bol	<b>Često</b> umor  <b>Nepoznato</b> nekardijalni bol u prsnom košu, pireksija <sup>e</sup>
<b>Pretrage</b>	<b>Vrlo često</b> povišen bilirubin u krvi  <b>Često</b> povištene transaminaze (ALT/AST), povišen GGT, povišen C-reaktivni protein, smanjena težina, povećana težina  <b>Manje često</b> povišena alkalna fosfataza u krvi  <b>Nepoznato</b> povišena laktat dehidrogenaza (LDH) u krvi	<b>Često</b> povišen bilirubin u krvi, povištene transaminaze (ALT/AST), povišen GGT  <b>Manje često</b> povišen C-reaktivni protein  <b>Nepoznato</b> povišena alkalna fosfataza u krvi

\* Vidjeti detaljne dijelove ispod.

<sup>a</sup> Klinički ili mikrobiološki dokumentirana infekcija s neutropenijom III. ili IV. stupnja (apsolutni broj neutrofila [ABN] < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) i sepsa.

<sup>b</sup> Acidoza može biti posljedica otpuštanja metansulfonske kiseline putem aktivacije/cijepanja treosulfana u plazmi.

<sup>c</sup> Opisi slučajeva (> 2) nakon kondicioniranja treosulfanom dobiveni iz drugih izvora.

<sup>d</sup> Brončana pigmentacija kože.

<sup>e</sup> Vrućica u odsutnosti neutropenije, pri čemu je neutropenija definirana kao ABN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Opis odabranih nuspojava*

##### Sve infekcije

Ukupna incidencija infekcija bila je 10,1 % (62/613). To uključuje incidenciju bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (50/613; 8,1 %) te incidenciju svih sepsi (12/613; 2 %). Najčešća vrsta infekcije

bila je infekcija pluća (10/62 [16,1 %]). Patogeni su uključivali bakterije (npr. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viruse (npr. citomegalovirus [CMV], Epstein-Barrov virus [EBV]) te gljivice (npr. kandidu). Sve sepsse uključuju sepsu (9/613; 1,5 %), stafilokoknu sepsu (2/613; 0,3 %) i enterokoknu sepsu (1/613; 0,2 %). Stopa infekcija bila je najniža u bolesnika liječenih režimom doza od 10 g/m<sup>2</sup> treosulfana po danu, od -4. do -2. dana (8,1 %).

#### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Od 613 odraslih bolesnika, u jednog bolesnika (0,2 %) razvila se sekundarna maligna bolest (rak dojke). Drugi ispitivači zabilježili su nekoliko dalnjih slučajeva sekundarnih malignih bolesti nakon kondicioniranja treosulfanom. Nakon dugoročne terapije konvencionalnim dozama oralnog treosulfana u bolesnika sa solidnim tumorima, akutna mijeloična leukemija opažena je u 1,4 % od 553 bolesnika.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Poremećaji krvi opaženi su u 62 od 613 odraslih bolesnika (10,1 %). Najčešća nuspojava bila je febrilna neutropenija (10,1 %). Najniža incidencija uočena je pri režimu doziranja od 10 g/m<sup>2</sup> na dan od -4. do -2. dana (4,4 %).

Medijan (25 %/75 % percentila) trajanja neutropenije iznosio je 14 (12, 20) dana pri dozi treosulfana od 10 g/m<sup>2</sup> i 17,5 (14, 21) dana pri dozi treosulfana od 14 g/m<sup>2</sup>.

#### Srčani poremećaji

Srčani poremećaji opaženi su u 21 bolesnika (3,4 %). Najčešće nuspojave bile su srčane aritmije, npr. fibrilacija atrija (1,0 %), sinusna tahikardija (0,8 %), supraventrikularna tahikardija (0,3 %) i ventrikularna ekstrasistola (0,3 %). Zabilježeni su izolirani slučajevi srčanog zastoja, srčanog zatajenja i infarkta miokarda. Najniža učestalost srčanih poremećaja opažena je pri režimu doziranja od 10 g/m<sup>2</sup> na dan od -4. do -2. dana (2,6 %).

#### Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava opaženi su u 379 bolesnika (61,8 %). Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina (38,0 %), stomatitis (36,4 %), povraćanje (22,5 %), proljev (14,4 %) i bol u abdomenu (9,6 %). Najniže učestalosti tih nuspojava opažene su pri režimu doziranja od 10 g/m<sup>2</sup> na dan od -4. do -2. dana (21,5 %; 32,2 %; 14,8 %; 5,9 % odnosno 6,7 %).

#### Poremećaji jetre i žuči

Ukupna incidencija veno-okluzivne bolesti jetre bila je 0,8 % (5/613). Veno-okluzivna bolest jetre razvila se samo pri režimu doziranja treosulfana od 14 g/m<sup>2</sup> na dan. Nijedan od tih slučajeva nije imao smrtni ishod ili bio životno opasan.

#### Pedijatrijska populacija

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u tablici ispod zabilježene su u dva klinička ispitivanja (uključivala su ukupno 121 bolesnika; medijan dobi bio je 7 godina [raspon od 0 do 17 godina]) u kojima je treosulfan u kombinaciji s fludarabinom (i u većini slučajeva s dodatnom tiotepom) bio primijenjen kao terapija kondicioniranja prije alloHSCT-a u pedijatrijskih bolesnika s malignim ili nemalignim bolestima. Treosulfan je primijenjen u rasponu doza od 10 do 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine tijekom tri uzastopna dana.

Nuspojave su navedene ispod, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko

(< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava (SOC)</b>	<b>Sve nuspojave / učestalost</b>	<b>Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost</b>
<b>Infekcije i infestacije*</b>	<b>Vrlo često</b> infekcije (bakterijske, virusne, gljivične)	<b>Često</b> infekcije (bakterijske, virusne, gljivične)
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*</b>	<b>Nepoznato</b> sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem <sup>a</sup>	<b>Nepoznato</b> sekundarna maligna bolest povezana s liječenjem <sup>a</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava*</b>	<b>Vrlo često</b> mijelosupresija, pancitopenija  <b>Nepoznato</b> febrilna neutropenija	<b>Vrlo često</b> mijelosupresija, pancitopenija  <b>Nepoznato</b> febrilna neutropenija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<b>Nepoznato</b> alkaloza, neravnoteža elektrolita, hipomagnezijemija, smanjen apetit	<b>Nepoznato</b> alkaloza
<b>Poremećaji živčanog sustava*</b>	<b>Često</b> glavobolja  <b>Nepoznato</b> napadaj, parestezija	<b>Nepoznato</b> parestezija
<b>Poremećaji oka</b>	<b>Nepoznato</b> hemoragija konjunktive, suho oko	
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<b>Nepoznato</b> sindrom propusnih kapilara, hipertenzija, hipotenzija	<b>Nepoznato</b> sindrom propusnih kapilara, hipertenzija, hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	<b>Često</b> orofaringealni bol, epistaksa  <b>Nepoznato</b> hipoksija, kašalj	<b>Nepoznato</b> hipoksija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<b>Vrlo često</b> stomatitis/mukozitis, proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu  <b>Često</b> disfagija, upala anusa, oralni bol  <b>Nepoznato</b> neutropenijski kolitis, dispepsija, proktitis, bol gingive, ezofagealni bol, konstipacija	<b>Vrlo često</b> stomatitis/mukozitis  <b>Često</b> disfagija, proljev, mučnina, povraćanje  <b>Nepoznato</b> neutropenijski kolitis, bol u abdomenu, ezofagealni bol
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<b>Vrlo često</b> hepatotoksičnost  <b>Nepoznato</b> veno-okluzivna bolest jetre, hepatomegalija	

<b>Klasifikacija organskih sustava (SOC)</b>	<b>Sve nuspojave / učestalost</b>	<b>Nuspojave III. do IV. stupnja / učestalost</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<p><b>Vrlo često</b> pruritus, alopecija</p> <p><b>Često</b> eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip, osip, eritem, urtikarija, bol u koži, hiperpigmentacija kože<sup>b</sup></p> <p><b>Nepoznato</b> ranica na koži, multiformni eritem, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, pelenski dermatitis<sup>a</sup></p>	<p><b>Često</b> eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip</p> <p><b>Nepoznato</b> eritem</p>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	<b>Nepoznato</b> bol u udu	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	<b>Nepoznato</b> akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, neinfektivni cistitis, hematurija	<b>Nepoznato</b> akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, neinfektivni cistitis
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	<b>Nepoznato</b> eritem skrotuma, bol u penisu	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<p><b>Vrlo često</b> pireksija<sup>c</sup></p> <p><b>Često</b> zimica</p> <p><b>Nepoznato</b> edem lica, umor, bol</p>	
<b>Pretrage</b>	<p><b>Vrlo često</b> povišen ALT</p> <p><b>Često</b> povišen AST, povišen bilirubin u krvi, povišen C-reakтивni protein</p> <p><b>Nepoznato</b> povišen GGT</p>	<p><b>Često</b> povišen ALT, povišen bilirubin u krvi</p> <p><b>Nepoznato</b> povišen AST, povišen GGT, povišen C-reakтивni protein</p>

\* Vidjeti detaljne dijelove ispod.

<sup>a</sup> Opisi slučajeva (> 1) nakon kondicioniranja treosulfanom dobiveni iz drugih izvora.

<sup>b</sup> Brončana pigmentacija kože.

<sup>c</sup> Vrućica u odsutnosti neutropenije, pri čemu je neutropenija definirana kao ABN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Opis odabranih nuspojava*

##### Infekcije

Ukupna incidencija infekcija u 121 pedijatrijskog bolesnika bila je 11,6 % (14/121), što znači usporediva s onom u odraslih. Učestalost je bila veća u pedijatrijskoj dobnoj skupini od 12 do 17 godina (6/39 [15,4 %]) nego u mlađe djece (7/59 [11,9 %]).

### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Jedan slučaj sekundarne maligne bolesti (mijelodisplastičnog sindroma) prijavljen je u djeteta oko 12 mjeseci nakon kondicioniranja treosulfanom zbog bolesti srpastih stanica.

Šest slučajeva sekundarne maligne bolesti prijavili su drugi ispitivači nakon kondicioniranja treosulfanom. Pet pedijatrijskih bolesnika podvrgnuto je postupku alloHSCT zbog primarnih imunodeficijencija, tj. bolesti koje same po sebi nose povećan rizik za novotvorine. U njih je došlo do razvoja mijelodisplastičnog sindroma, akutne limfoblastične leukemije i Ewingova sarkoma. U jednog bolesnika s hemofagocitnom limfohistiocitozom razvila se sekundarna juvenilna kronična mijeloična leukemija.

### Poremećaji krv i limfnog sustava

Medijan (25 %/75 % percentila) trajanja neutropenije iznosio je 22 (17, 26) dana u pedijatrijskih bolesnika s malignim bolestima i 20 (15, 25) dana u bolesnika s nemalignim poremećajima.

### Poremećaji živčanog sustava

Napadaj u kontekstu infektivnog encefalitisa zabilježen je u jednog od 121 pedijatrijskog bolesnika. Izvještaj iz ispitivanja koje je pokrenuo ispitivač, a provedeno je u djece s primarnim imunodeficijencijama, navodi pet slučajeva napadaja koji su se dogodili nakon drugih režima kondicioniranja treosulfanom (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Glavni toksični učinak treosulfana jesu jaka mijeloablacija i pancitopenija. Osim toga, mogu se pojaviti acidzoa, kožna toksičnost, mučnina, povraćanje i gastritis. Bez transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, preporučena doza treosulfana smatrala bi se predoziranjem. Nije poznat specifični antidot za predoziranje treosulfanom. Hematološki status treba pomno pratiti i uvesti intenzivne potporne mjere kako je medicinski indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajući lijekovi, ATK oznaka: L01AB02

### Mehanizam djelovanja

Treosulfan je prolihek bifunkcionalnog alkilirajućeg agensa s citotoksičnim djelovanjem na hematopoetske prekursorske stanice. Za aktivnost treosulfana odgovorna je spontana konverzija u monoepoksidi intermedijer i L-diepoksibutan (vidjeti dio 5.2).

Epoksi oblikuju alkilatne nukleofilne centre deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i mogu inducirati križno povezivanje lanaca DNA koje se smatra odgovornim za učinke deplecije matičnih stanica i antineoplastične učinke.

## Farmakodinamički učinci

Treosulfan ima široko antineoplastično i antileukemijsko djelovanje, koje je dokazano protiv limfoma/leukemija, sarkoma i hepatoma u transplantiranih miševa i štakora, ksenografta ljudskih tumora, biopsija tumora u ljudi i staničnih linija.

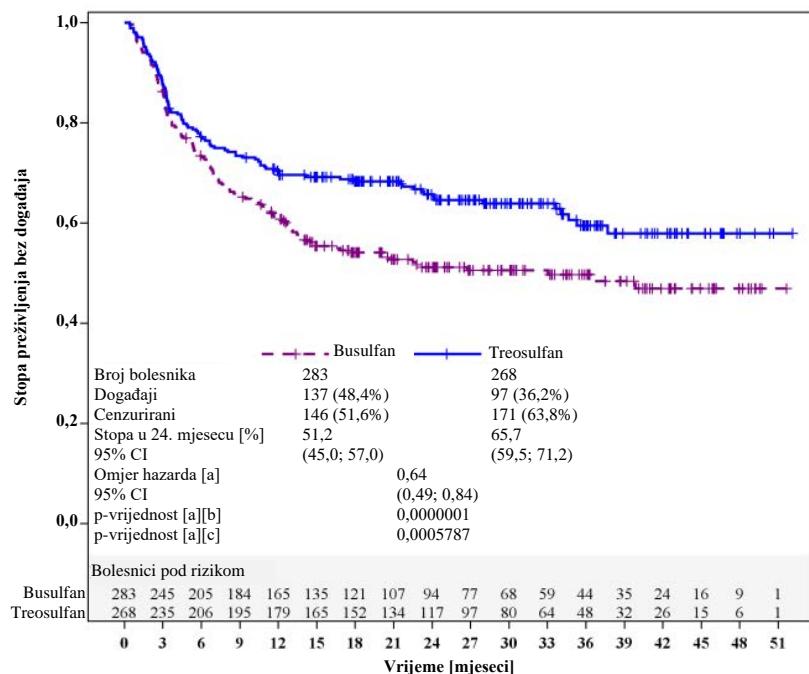
Imunosupresivni učinci treosulfana pripisuju se njegovoj toksičnosti protiv primitivnih i usmjerjenih prastanica, T i NK stanica, smanjenju celularnosti primarnih i sekundarnih limfnih organa i prekluzivnom učinku na „citokinsku oluju“ koja prethodi razvoju bolesti presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host-Disease*, GvHD) i uključena je u patogenezu veno-okluzivne bolesti.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

U ključnom ispitivanju faze III, odrasli bolesnici s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) i povećanim rizikom za standardne terapije kondicioniranja zbog starije dobi ( $\geq 50$  godina) ili komorbiditeta (rezultat indeksa komorbiditeta transplantacije hematopoetskih stanica [engl. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI]  $> 2$ ) bili su randomizirani u skupinu koja je primala režim kondicioniranja treosulfanom  $3 \times 10 \text{ g/m}^2$  u kombinaciji s fludarabinom (FT<sub>10</sub>; n = 268) ili režim intravenskog busulfana (ukupna doza 6,4 mg/kg) u kombinaciji s fludarabinom (FB2; n = 283), nakon čega je slijedio postupak alloHSCT. Među bolesnicima 64 % je imalo AML, a 36 % MDS. Medijan dobi bolesnika bio je 60 godina (raspon 31–70 godina); 25 % bolesnika bilo je starije od 65 godina.

Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) nakon 2 godine. Događaji su definirani kao recidiv bolesti, zatajenje presatka ili smrt (štogod je nastupilo prije). Neinferiornost FT<sub>10</sub> naspram referentnog FB2 bila je statistički dokazana. P-vrijednost od 0,0005787 upućuje na superiornost treosulfana u usporedbi s busulfanom (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove procjene preživljenja bez događaja (potpuni skup podataka za analizu)



<sup>a</sup> Prilagođeno za tip davatelja kao čimbenik i rizičnu skupinu i centar kao slojeve primjenom Coxovog regresijskog modela.

<sup>b</sup> Za testiranje neinferiornosti treosulfana u usporedbi s busulfanom.

<sup>c</sup> Za testiranje superiornosti treosulfana u usporedbi s busulfanom.

Analize EFS-a nakon 2 godine provedene za različite unaprijed definirane podskupine (tip davatelja, rizična skupina, bolest, dobna skupina, rezultat HCT-CI, status remisije kod uključivanja u ispitivanje i različite kombinacije tih parametara) bile su uvijek u prilog režimu treosulfana (omjer hazarda [HR] od FT<sub>10</sub> naspram FB2  $< 1$ ), sa samo jednom iznimkom (rizična skupina II bolesnika s podudarnim srodnim darivateljem (engl. *matched related donor*, MRD); HR 1,18 [95 % CI 0,61; 2,26]).

Daljnji rezultati prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Rezultati liječenja u 24. mjesecu (potpuni skup podataka za analizu)

Parametar	Treosulfan	Busulfan	Omjer hazarda <sup>b</sup> (95 % CI)	p-vrijednost <sup>b</sup>
Broj bolesnika	268	283		
Ukupno preživljenje <sup>a</sup> ; % (95 % CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativna incidencija recidiva/progresije; % (95 % CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativna incidencija smrtnosti povezane s transplantacijom; % (95 % CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

<sup>a</sup> Na temelju Kaplan-Meierovih procjena; <sup>b</sup> prilagođeno za tip davatelja, rizičnu skupinu i centar primjenom Coxovog regresijskog modela.

Rezultati GvHD-a prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Kumulativna incidencija GvHD-a (potpuni skup podataka za analizu)

Parametar	Treosulfan	Busulfan	p-vrijednost
Broj bolesnika	268	283	
Akutni GvHD, svi stupnjevi; % (95 % CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutni GvHD, III./IV. stupanj; % (95 % CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronični GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Ekstenzivni kronični GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

<sup>a</sup> Do 2 godine nakon alloHSCT-a

Dostupne su ograničene informacije o kondicioniranju treosulfanom (režim FT<sub>14</sub> ± tiotepa; vidjeti dio 4.2) u odraslih bolesnika s nemalignim poremećajima. Glavna indikacija za alloHSCT s kondicioniranjem treosulfanom u odraslih bolesnika s nemalignim poremećajima jesu hemoglobinopatije (npr. bolest srpastih stanica, talasemija major), primarna imunodeficijencija, hemofagocitni poremećaj, imunološka disregulacija i zatajenje koštane srži.

U jednom ispitivanju skupina od 31 bolesnika s nemalignim poremećajem liječena je režimom FT<sub>14</sub> i antitimocitnim globulinom. Dob bolesnika bila je u rasponu od 0,4 do 30,5 godina, a 29 % bolesnika imalo je rezultat HCT-CI > 2. U svih su bolesnika matične stanice bile uspješno udomljene, s medijanom vremena do oporavka neutrofila od 21 dana (raspon 12 – 46 dana). Projekcija dvogodišnjeg ukupnog preživljenja iznosila je 90 %. Potpuni odgovor bolesti na liječenje, mjerjen na temelju kliničkih simptoma i laboratorijskih testova (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003), zabilježen je u 28 bolesnika (90 %).

Talijanska skupina liječila je 60 bolesnika s talasemijom major (raspon dobi 1 – 37 godina; uključujući 12 odraslih) režimom FT<sub>14</sub> i tiotepom. U svih je bolesnika udomljavanje matičnih stanica bilo uspješno, osim u jednog bolesnika koji je preminuo na +11. dan; medijan vremena do oporavka neutrofila i trombocita bio je 20 dana. S medijanom praćenja od 36 mjeseci (raspon, 4 – 73), vjerojatnost 5-godišnjeg ukupnog preživljenja bila je 93 % (95 % CI 83 – 97 %). Nije opažena razlika između djece i odraslih u pogledu ishoda (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473–6).

Retrospektivna usporedba kondicioniranja treosulfanom (n = 16) naspram busulfana (n = 81) u odraslih bolesnika otkrila je prilično usporedive stope preživljenja (70,3 ± 15,1 % naspram 69,3 ± 5,5 %), dok je rizik od akutnog GvHD-a bio niži u skupini kondicioniranoj treosulfanom (omjer izgleda 0,28; 95 % CI 0,12 – 0,67; p = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303–1310).

## Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost kondicioniranja treosulfanom procijenjene su u 70 bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL), AML-om, MDS-om ili juvenilnom mijelomonocitnom leukemijom (JMML) kojima je primijenjen režim kondicioniranja treosulfanom i fludarabinom s tiotepom ( $n = 65$ ) ili bez nje ( $n = 5$ ). Doza treosulfana prilagođena je prema tjelesnoj površini bolesnika i doze od 10, 12 ili  $14 \text{ g/m}^2$  tjelesne površine na dan primijenjene su kao dvosatne intravenske infuzije -6., -5. i -4. dana prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Ukupno 37 bolesnika (52,9 %) bilo je mlađe od 12 godina.

Ni u jednog bolesnika nije došlo do primarnog zatajenja presatka, ali je u jednog bolesnika s ALL-om došlo do sekundarnog zatajenja presatka. Incidencija potpunog davateljskog kimerizma bila je 94,2 % (90 % CI 87,2 – 98,0 %) na kontroli +28. dan, 91,3% (90 % CI 83,6 – 96,1 %) na kontroli +100. dan i 91,2 % (90 % CI 82,4 – 96,5 %) na kontroli u 12. mjesecu.

Ukupno preživljenje u 24. mjesecu bilo je 85,7 % (90 % CI 77,1 – 91,2 %). Umrlo je ukupno 12 od 70 bolesnika (17,1 %), 8 bolesnika zbog recidiva/progresije, a 4 bolesnika zbog uzroka povezanog s transplantatom. Odsutnost smrtnosti povezane s transplantatom do +100. dana nakon TKMS-a (primarna mjera ishoda) iznosila je 98,6 % (90 % CI 93,4 – 99,9 %). Jedan smrtni slučaj povezan s transplantacijom/lječenjem zabilježen je do +100. dana nakon HSCT-a. Smrtnost povezana s transplantatom u 24. mjesecu bila je 4,6 % (90 % CI 1,8 – 11,4 %). Šesnaest bolesnika imalo je recidiv/progresiju. Kumulativna incidencija recidiva/progresije iznosila je 23,0 % (90 % CI 14,7 – 31,3 %) u +24. mjesecu.

Djelotvornost i sigurnost kondicioniranja treosulfanom i fludarabinom s tiotepom ili bez nje nadalje su procijenjene u 51 bolesnika s nemalignim bolestima (primarna imunodeficijencija, hemoglobinopatija, sindromi urođene greške metabolizma i zatajenja koštane srži). Doza treosulfana prilagođena je prema tjelesnoj površini bolesnika i doze od 10, 12 ili  $14 \text{ g/m}^2$  tjelesne površine na dan primijenjene su kao dvosatne intravenske infuzije -6., -5. i -4. dana prije infuzije matičnih stanica (0. dan). Tijekom kliničkog ispitivanja režim doziranja prilagođen je prema kategorijama tjelesne površine i odgovarajućim različitim dozama, a kao posljedica toga su 2 bolesnika primila više doze u usporedbi s početnim režimom doziranja. Pedeset bolesnika koje se moglo procijeniti, a liječeni su referentnim režimom kondicioniranja koji se sastojao od busulfana/fludarabina  $\pm$  tiotepa, služilo je kao skupina aktivne kontrole. Doza busulfana prilagođena je prema bolesnikovoj tjelesnoj težini i doze od 3,2 do 4,8 mg/kg na dan primijenjene su -7., -6., -5. i -4. dana. Većina ispitanika u ispitivanju (84 % u obje skupine) primili su intenzivirani režim s tiotepom primijenjen -2. dana u 2 jednokratne doze od 5 mg/kg tjelesne težine. Većina bolesnika bila je u dobi od 28 dana do 11 godina (88,2 % u skupini koja je primala treosulfan i 80 % u skupini koja je primala busulfan). U ovom ispitivanju alfa se nije kontrolirala za višestruko testiranje. Incidencija slučajeva bez smrtnog ishoda povezanog s transplantacijom/lječenjem iznosila je do +100. dana (mjera primarnog ishoda) 100,0 % (90 % CI 94,3 % – 100,0 %) u skupini koja je primala treosulfan i 90,0 % (90 % CI 80,1 % – 96,0 %) u skupini koja je primala busulfan. Ukupno preživljenje u 1 godini iznosilo je 96,1 % (90 % CI 88,0 % – 98,8 %) uz primjenu treosulfana i 88,0 % uz primjenu busulfana (90 % CI 77,9 % – 93,7 %). Ukupno je u 2 bolesnika (3,9 %) u skupini koja je primala treosulfan i 2 bolesnika (4,0 %) u skupini koja je primala busulfan zabilježeno primarno zatajenje presatka, dok je sekundarno zatajenje presatka bilo zabilježeno u 9 bolesnika (18,4 %) koji su kondicionirani treosulfanom. Incidencija potpunog davateljskog kimerizma bila je usporediva između skupina.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Treosulfan je prolihek koji se u fiziološkim uvjetima (pH 7,4; 37 °C) spontano konvertira u monoepoksidi i L-diepoksibutan s poluvijekom od 2,2 sata.

## Apsorpcija

Nakon intravenske primjene vršne razine u plazmi dosegнуте су на kraju trajanja infuzije. Maksimalne razine u plazmi (srednja vrijednost  $\pm$  SD) u odraslih bolesnika nakon 2-satne intravenske infuzije treosulfana od 10, 12 ili 14 g/m<sup>2</sup> bile su 306  $\pm$  94 µg/ml, 461  $\pm$  102 µg/ml odnosno 494  $\pm$  126 µg/ml.

## Distribucija

Treosulfan se brzo rasporodjeljuje u tijelu; međutim, njegov prolaz kroz krvno-moždanu barijeru prilično je ograničen (vidjeti dio 5.3). U odraslih bolesnika volumen distribucije je oko 20 – 30 litara. Uz preporučenu svakodnevnu terapiju tijekom tri uzastopna dana nije bila opažena akumulacija doze. Treosulfan se ne veže za proteine plazme.

## Biotransformacija

U fiziološkim uvjetima (pH 7,4, temperatura 37 °C), farmakološki neaktivni treosulfan konvertira se spontano (ne-enzimski) u aktivni monoepoksidni intermedijer (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) i konačno u L-diepoksibutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksibutan).

Treosulfan ne inhibira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 kada se kao supstrat koristi testosteron. Međutim, kada se kao supstrat koristio midazolam, treosulfan je reverzibilno inhibirao CYP2C19 i 3A4. Treosulfan ne inhibira prijenos supstrata putem različitih proteinskih prijenosnika s izuzetkom prijenosnika P-gp i MATE2 pri vrlo visokim koncentracijama.

## Eliminacija

Koncentracije treosulfana u plazmi opadaju eksponencijalno i najbolje ih opisuje proces eliminacije prvog reda podešen modelom s dva odjeljka. Terminalni poluvijek ( $T_{1/2\theta}$ ) intravenski primijenjenog treosulfana (do 47 g/m<sup>2</sup>) iznosi približno 2 sata. Približno 25 – 40 % doze treosulfana izluči se nepromijenjeno u mokraći unutar 24 sata, gotovo 90 % od toga unutar prvih 6 sati nakon primjene.

## Linearost/nelinearnost

Regresijska analiza površine ispod krivulje ( $AUC_{0-\infty}$ ) naspram doze treosulfana pokazala je linearnu korelaciju.

## Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Farmakokinetička ispitivanja s treosulfanom nisu provedena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije jer su takvi bolesnici uglavnom isključeni iz alloHSCT-a. Oko 25 – 40 % treosulfana izluči se u mokraći; međutim, utjecaj bubrežne funkcije na bubrežni klirens treosulfana nije opažen.

## Pedijatrijska populacija

Konvencionalni izračun doze, koji se temelji jednostavno na veličini tjelesne površine, rezultira značajno većom izloženošću (AUC) mlađe djece i dojenčadi male tjelesne površine nego što je to u adolescenata ili odraslih. Stoga je doziranje treosulfana u pedijatrijskih bolesnika potrebno prilagoditi njihovoj tjelesnoj površini (vidjeti dio 4.2), a to rezultira usporedivoj izloženošću treosulfanu djece svih dobnih skupina, što odgovara izloženosti od 3 x 14 g/m<sup>2</sup> doze u odraslih.

Srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka treosulfana bila je usporediva među različitim dobnim skupinama i imala je raspon od 1,3 do 1,6 sati.

Procjena farmakokinetike/farmakodinamike nije pokazala značajnu promjenu u vremenu do uspješnog udomljavanja stanica kao funkciji AUC-a.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Supkronično intravensko liječenje u trajanju od četiri tjedna u štakora je dovelo do hematoloških promjena u vidu smanjenog broja leukocita i neutrofilnih granulocita, smanjene relativne težine slezene i timusa u kontekstu atrofije limfoidnog tkiva te depresije koštane srži. Opažene su limfohistiocitna infiltracija skeletne muskulature i patohistološke promjene mokraćnog mjehura. Znakovi hematurije opaženi su većinom u mužjaka.

Zbog svog alkilirajućeg mehanizma djelovanja treosulfan se karakterizira kao genotoksičan spoj kancerogenog potencijala. Nisu provedena specifična ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s treosulfanom u životinja. Međutim, tijekom testova kronične toksičnosti u štakora, spermatogeneza i funkcija jajnika bile su značajno oštećene. Objavljeni literaturni podaci ukazuju na gonadotoksičnost treosulfana u mužjaka i ženki miševa prije puberteta i u pubertetu.

Objavljeni podaci koji se odnose na liječenje miševa i štakora L-diepoksibutanom (alkilirajući produkt transformacije treosulfana) otkrili su oštećenje plodnosti, razvoja maternice i jajnika te sperme.

#### Ispitivanja u juvenilnih životinja

U ispitivanjima toksičnosti u juvenilnih štakora treosulfan je izazvao blago usporenje tjelesnog razvoja i neznatno odgodio vrijeme vaginalnog otvaranja u ženki. U štakora je opažen vrlo slab prolazak treosulfana kroz krvno-moždanu barijeru. Koncentracije treosulfana u tkivu mozga bile su 95 % – 98 % niže od onih u plazmi. Međutim, ustanovljena je približno 3 puta veća izloženost u tkivu mozga juvenilnih štakora u usporedbi s mlađim odraslim štakorima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

5 godina

#### Rekonstituirana otopina za infuziju

Nakon rekonstitucije s 4,5 mg/ml (0,45%-tnom) otopinom natrijevog klorida, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je u trajanju od 3 dana pri 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Ne čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) jer to može prouzročiti taloženje.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju

Bočica od bezbojnog stakla tipa I s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, koja sadrži 1 g treosulfana.

### Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

Bočica od bezbojnog stakla tipa I s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, koja sadrži 5 g treosulfana.

Trecondi je dostupan u pakiranjima od 1 ili 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Kao i kod svih citotoksičnih tvari, pri rukovanju treosulfanom treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Lijek treba rekonstituirati za to osposobljeno osoblje. Pri rukovanju treosulfanom potrebno je izbjegavati udisanje, doticaj s kožom ili sluznicama (preporučuje se upotreba odgovarajućih jednokratnih zaštitnih rukavica, naočala, pregače i maske). Kontaminirane dijelove tijela treba pažljivo isprati vodom i sapunom, oči treba isprati 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida. Može se preporučiti rad na posebnoj sigurnosnoj radnoj klupi opremljenoj laminarnim protokom te s vodonepropusnom, upijajućom jednokratnom folijom. Odgovarajuća pažnja i mjere opreza potrebne su kad se zbrinjava pribor (štreljke, igle itd.) upotrijebljen za rekonstituciju citotoksičnih lijekova. Na svim štreljkama i kompletima upotrijebite *luer-lock* nastavke. Igle većeg promjera preporučuju se kako bi se minimizirao tlak i moguće stvaranje aerosola. Ovo posljednje može se smanjiti i primjenom igle s izlaznim ventilom.

Trudnice među osobljem treba isključiti iz rukovanja citotoksičnim lijekovima.

Upute za rekonstituciju treosulfana:

1. Treosulfan se rekonstituira u svom originalnom staklenom spremniku. Rekonstituirane otopine treosulfana mogu se zajedno dodati u veću staklenu bočicu, PVC vrećicu ili PE vrećicu.
2. Kako bi se izbjegli problemi s topljivošću, zagrijte otapalo, 4,5 mg/ml (0,45%-tnu) otopinu natrijevog klorida, na temperaturu 25 °C – 30 °C (ne višu), upotrebom primjerice vodene kupelji.
3. Protresanjem pažljivo ukonite prašak treosulfana s unutarnje površine boćice. Taj je postupak vrlo važan, jer vlaženje praška koji se zalijepi za površinu rezultira zgrudnjavanjem. Ako se to dogodi, energično tresite bočicu dok se zgrudani prašak ne otopi.
4. Rekonstituirajte protresanjem svaku bočicu lijeka Trecondi koja sadrži 1 g treosulfana u 20 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida.  
Rekonstituirajte protresanjem svaku bočicu lijeka Trecondi koja sadrži 5 g treosulfana u 100 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida.

Za pripremu 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida mogu se izmiješati jednaki volumeni 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida i vode za injekcije.

Rekonstituirana otopina sadrži 50 mg treosulfana po ml i izgledom je bistra bezbojna otopina. Otopine koje pokazuju bilo kakve znakove taloženja ne smiju se upotrijebiti.

Treosulfan ima mutageni i kancerogeni potencijal. Ostatke lijeka kao i sav pribor upotrijebljen za rekonstituciju i primjenu treba uništiti prema standardnim postupcima koji se primjenjuju za antineoplastične lijekove, poštujući postojeće zakone u pogledu odlaganja opasnog otpada.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UCINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjeka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju

Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

treosulfan

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 1 g treosulfana.

Jedna bočica sadrži 5 g treosulfana.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 50 mg treosulfana.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.

1 g

5 g

1 bočica

5 bočica

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

### **8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Treba se pridržavati smjernica za sigurno zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Naljepnica bočice

**1. NAZIV LIJEKA**

Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju

Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

treosulfan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 1 g treosulfana.

Jedna bočica sadrži 5 g treosulfana.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 50 mg treosulfana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju.

1 g

5 g

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju treosulfan**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Trecondi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Trecondi
3. Kako primjenjivati Trecondi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trecondi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Trecondi i za što se koristi**

Trecondi sadrži djelatnu tvar treosulfan, koja spada u skupinu lijekova pod nazivom alkilirajući lijekovi. Treosulfan se koristi kako bi se bolesnike pripremilo za presađivanje koštane srži (presađivanje krvotvornih matičnih stanica). Treosulfan uništava stanice koštane srži i omogućava presađivanje novih stanica koštane srži što dovodi do proizvodnje zdravih krvnih stanica.

Trecondi se primjenjuje kao **terapija prije presađivanja matičnih krvnih stanica** u odraslih, adolescenata i djece starije od jednog mjeseca s rakom i drugim bolestima koje nisu zločudne.

#### **2. Što morate znati prije nego što primite Trecondi**

##### **Ne smijete primiti Trecondi**

- ako ste alergični na treosulfan
- ako imate aktivnu infekciju koja nije pod kontrolom
- ako bolujete od teške bolesti srca, pluća, jetre ili bubrega
- ako imate teški nasljedni poremećaj popravka DNA, stanje koje smanjuje sposobnost popravka DNA (koja nosi Vaše genetske informacije)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Trecondi je lijek koji ubija stanice (citotoksičan), a koristi se za smanjenje broja krvnih stanica. Pri preporučenoj dozi to je željeni učinak. Tijekom liječenja redovito će Vam provoditi krvne pretrage radi provjere da Vam vrijednosti krvne slike nisu postale preniske.

Kako bi se spriječile i liječile infekcije, primat ćete lijekove kao što su antibiotici, lijekovi protiv gljivica ili lijekovi protiv virusa.

Trecondi može povećati rizik od pojave druge vrste raka u budućnosti.

Budući da je upala sluznice usne šupljine česta nuspojava ovoga lijeka, morate posvetiti pažnju odgovarajućoj higijeni usne šupljine. Preporučuju se preventivne mjere kao što su upotreba vodica za

ispiranje usta (npr. s mukoprotективima, s tvarima protiv mikroba) ili primjena leda u usnoj šupljini (smanjuje dotok krvi u sluznicu usne šupljine i smanjuje količinu treosulfana koja dospijeva u stanicu).

Tijekom liječenja treosulfanom ne smijete primiti živo cjepivo.

Trecondi može prouzročiti simptome menopauze (prestanak menstruacije).

### **Djeca i adolescenti**

Napadaji (konvulzije) mogu se pojaviti vrlo rijetko u dojenčadi mlađe od 4 mjeseca. Djeca mlađa od 1 godine mogu imati teže nuspojave koje utječu na disanje nego starija djeca. Vaše će dijete biti pod nadzorom zbog mogućih znakova nuspojava koje zahvaćaju živce te tegoba s disanjem.

Pelenski osip s ranicama u području oko čmara (perianalno) može se pojaviti u dojenčadi i male djece koja nose pelene jer treosulfan izlučen u mokraći može oštetiti kožu. Stoga je tijekom 6 – 8 sati nakon svake doze ovog lijeka potrebno često mijenjati pelene.

Nema dovoljno informacija o primjeni treosulfana u djece mlađe od 1 mjeseca.

### **Drugi lijekovi i Trecondi**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući bezreceptne lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ne smijete zatrudnjiti tijekom liječenja ovim lijekom te do 6 mjeseci nakon liječenja. Primjenujte učinkovite metode kontracepcije kada Vi ili Vaš partner/partnerica primate ovaj lijek.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Morate prestati dojiti prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Ako ste muškarac i liječite se ovim lijekom, ne smijete začeti dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga.

Ovaj lijek može prouzročiti neplodnost pa nakon liječenja možda nećete moći zatrudnjiti. Ako ste zabrinuti hoćete li moći imati djece, trebate o tome razgovarati s liječnikom prije liječenja. Muškarci moraju potražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme prije početka terapije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može prouzročiti mučninu, povraćanje i omaglicu što Vam može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ako Vam se to dogodi, nemojte voziti ni upravljati strojevima.

## **3. Kako primjenjivati Trecondi**

### **Primjena u odraslih**

Ovaj se lijek daje u kombinaciji s fludarabinom.

Preporučena doza je 10 – 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine (izračuna se na temelju Vaše visine i težine).

### **Primjena u djece i adolescenata**

Ovaj lijek se daje u kombinaciji s fludarabinom te u većini slučajeva i s tiotepom. Preporučena doza je 10 – 14 g/m<sup>2</sup> tjelesne površine.

### **Kako se daje Trecondi**

Ovaj lijek primjenit će Vam liječnik. Daje se kapanjem (infuzijom) u venu u trajanju od 2 sata 3 dana prije infuzije matičnih krvnih stanica.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Najozbiljnije nuspojave terapije treosulfanom ili postupka transplantacije uključuju:

- smanjenje broja krvnih stanica što je namjeravani učinak lijeka kao priprema za infuziju transplantata (svi bolesnici: vrlo često)
- infekcije prouzročene bakterijama, virusima i gljivicama (odrasli: često; djeca i adolescenti: vrlo često)
- začepljenje vene u jetri (odrasli: manje često; djeca i adolescenti: nepoznato)
- upala pluća (pneumonitis) (odrasli: manje često).

Liječnik će Vam redovito pratiti krvnu sliku i jetrene enzime da te događaje otkrije i liječi.

##### Odrasli

Popis svih drugih nuspojava naveden je ispod prema tome koliko su te nuspojave česte.

###### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- upala sluznica u različitim dijelovima tijela, posebice u ustima (što može prouzročiti ranice), proljev, mučnina, povraćanje
- umor
- povišena razina bilirubina u krvi (žučni pigment, često je znak tegoba s jetrom)

###### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija krvi (sepsa)
- alergijske reakcije
- smanjen apetit
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja, omaglica
- promjene i poremećaji u srčanom ritmu (otkucaji srca su nepravilni, prebrzi ili prespori)
- visok ili nizak krvni tlak, navale crvenila
- otežano disanje, krvarenje iz nosa
- bol u ustima, upala želuca, nadražen želudac, bol u trbuhi (abdomenu), zatvor, otežano gutanje, bol u jednjaku ili želucu
- vrsta osipa s ravnim ili ispuštenim crvenim područjima kože (makulopapularni osip), crvene mrlje na koži (purpura), crvenilo kože (eritem), sindrom šaka i stopala (dlanovi ili tabani peckaju, postanu utrnuli, bolno otečeni ili crveni), svrbež, gubitak kose
- bol u rukama ili nogama, bol u leđima, bol u kostima, bol u zglobovima
- naglo smanjenje bubrežne funkcije, krv u mokraći
- zadržavanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje (edem), vrućica, zimica
- povišeni jetreni enzimi, povišen C-reaktivni protein (biljeg upale u tijelu), dobivanje na težini, gubitak težine

###### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- poremećena kontrola razine šećera u krvi uključujući visoku ili nisku razinu šećera u krvi
- smetenost
- krvarenje u mozgu, teškoće sa živcima ruku ili nogu sa simptomima kao što su utrnulost, smanjena ili povećana osjetljivost, pekanje, žareći bol (periferna senzorna neuropatija)
- osjećaj vrtoglavice (vertigo)
- modrice

- tekućina oko pluća (pleuralni izljev), upala grla, upala ili bol u glasnicama, štucanje
- krvarenje u ustima, osjećaj nadutosti, suha usta
- vrsta osipa s crvenim mrljama i katkad s ljubičastim ili mjehurićastim područjem u sredini (multiformni eritem), akne, osip, suha koža
- bol u mišićima
- bol u mokraćnom sustavu
- bol u prsnom košu koja nije povezana sa srčanim problemima, bol
- povišena razina alkalne fosfataze u krvi (Vaš liječnik će to provjeriti pretragom)

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- životno opasno stanje nakon infekcije krvi (septički šok)
- različite vrste raka prouzročene kemoterapijom (sekundarna zločudna bolest)
- povećana kiselost krvi
- poremećena funkcija mozga (encefalopatija), nemirni, ponavljavajući ili nevoljni pokreti i brz govor (ekstrapiramidni poremećaj), nesvjestica, osjet peckanja, bockanja i utrnulosti (parestezija)
- suho oko
- srce ne pumpa dovoljno krvi za potrebe tijela (srčano zatajenje), srčani udar, tekućina u srčanoj ovojnici (perikardijalni izljev)
- začepljenje krvne žile (embolija)
- grlobolja, promuklost, kašalj
- gastrointestinalno krvarenje, upala debelog crijeva, upala jednjaka, upala anusa
- oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, povećana jetra
- upala kože (dermatitis), odumiranje tkiva kože, ranica na koži, brončana pigmentacija kože
- zatajenje bubrega, upala mokraćnog mjehura s krvarenjem (hemoragični cistitis), bol pri mokrenju (dizurija)
- povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi (tvar koja ukazuje na oštećenje tkiva ili stanica)

Djeca i adolescenti

Popis svih drugih nuspojava naveden je ispod prema tome koliko su te nuspojave česte.

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala sluznice, osobito u ustima (s aftama), proljev, mučnina, povraćanje, bol u trbuhi
- oštećenje jetre
- svrbež, opadanje kose
- vrućica
- povišena razina jetrenog enzima (ALT) u krvi

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- grlobolja, krvarenje iz nosa
- otežano gutanje, upala čmara, bol u ustima
- crvenilo i ljuskanje većeg dijela kože na tijelu (eksfolijativni dermatitis), vrsta osipa s ravnim ili ispupčenim crvenim područjima kože (makulopapularni osip), osip, crvenilo kože (eritem), koprivnjača, bol u koži, brončana pigmentacija kože
- zimica
- povišena razina jetrenog enzima (AST) i bilirubina u krvi (žučni pigment, često je znak tegoba s jetrom), povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (biljeg upale u tijelu)

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- različite vrste raka prouzročene kemoterapijom (sekundarna zločudna bolest)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica s vrućicom (febrilna neutropenija)
- manje kiseline u krvi nego što je to normalno (alkaloza), poremećene razine elektrolita u krvi, snižena razina magnezija u krvi, smanjen apetit

- napadaj, osjet peckanja, bockanja ili utrnulosti (parestezija)
- krvarenje u oko, suho oko
- istjecanje tekućine iz kapilara (male krvne žile), visok krvni tlak, nizak krvni tlak
- smanjen dotok kisika u neke dijelove tijela (hipoksija), kašalj
- upala debelog crijeva, nadražen želudac, upala sluznice završnog debelog crijeva, bol u desnima, bol u jednjaku, zatvor
- povećana jetra
- ranica na koži, vrsta osipa s crvenim mrljama i katkad s ljubičastim ili mjeđuričastim područjem u sredini (multiformni eritem), stanje kože s mjeđuričima ispunjenim tekućinom (bulozni dermatitis), akne, sindrom šaka i stopala (dlanovi ili tabani peckaju, postanu utrnuli, bolno otečeni ili crveni), pelenski osip s ranicama u području oko čmara
- bol u rukama ili nogama
- smanjenje bubrežne funkcije, zatajenje bubrega, upala mokraćnog mjeđura (cistitis), krv u mokraći
- crvenilo kože mošnji, bol u penisu
- nakupljanje tekućine u tkivu koje uzrokuje oticanje lica, umor, bol
- povišena razina jetrenog enzima u krvi (gama glutamiltransferaze)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Trecondi**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka pogledajte informacije za zdravstvene radnike u nastavku.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Trecondi sadrži**

Djelatna tvar je treosulfan. Ovaj lijek ne sadrži druge sastojke.

#### Trecondi 1 g prašak za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 1 g treosulfana.

#### Trecondi 5 g prašak za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 5 g treosulfana.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 50 mg treosulfana.

### **Kako Trecondi izgleda i sadržaj pakiranja**

Bijeli kristaličan prašak u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Trecondi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 5 bočica (staklo tipa I).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kao i kod svih citotoksičnih tvari, pri rukovanju treosulfanom treba poduzeti odgovarajuće mјere opreza.

Lijek treba rekonstituirati za to osposobljeno osoblje. Pri rukovanju treosulfanom potrebno je izbjegavati udisanje, doticaj s kožom ili sluznicama (preporučuje se upotreba odgovarajućih jednokratnih zaštitnih rukavica, naočala, pregače i maske). Kontaminirane dijelove tijela treba pažljivo isprati vodom i sapunom, oči treba isprati 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida. Može se preporučiti rad na posebnom sigurnosnom radnom stolu opremljenom laminarnim protokom te s vodonepropusnom, upijajućom jednokratnom folijom. Odgovarajuća pažnja i mјere opreza potrebne su kad se zbrinjava pribor (štreljke, igle itd.) upotrijebljen za rekonstituciju citotoksičnih lijekova. Na svim štreljkama i kompletima upotrijebite *luer-lock* nastavke. Igle većeg promjera preporučuju se kako bi se minimizirao tlak i moguće stvaranje aerosola. Ovo posljednje može se smanjiti i primjenom igle s izlaznim ventilom.

Trudnice među osobljem treba isključiti iz rukovanja citotoksičnim materijalom.

**Upute za rekonstituciju treosulfana:**

1. Treosulfan se rekonstituira u svom originalnom staklenom spremniku. Rekonstituirane otopine treosulfana mogu se zajedno dodati u veću staklenu bočicu, PVC vrećicu ili PE vrećicu.
2. Kako bi se izbjegli problemi stopljivošću, zagrijte otapalo, 4,5 mg/ml (0,45%-tnu) otopinu natrijevog klorida, na temperaturu 25 °C – 30 °C (ne višu), upotrebom primjerice vodene kupelji.
3. Protresanjem pažljivo ukonite prah treosulfana s unutarnje površine boćice. Taj je postupak vrlo važan, jer vlaženje praška koji se zalijepi za površinu rezultira zgrudnjavanjem. Ako se to dogodi, energično tresite boćicu dok se zgrudani prah ne otopi.
4. Rekonstituirajte protresanjem svaku boćicu lijeka Trecondi koja sadrži 1 g treosulfana u 20 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida. Rekonstituirajte protresanjem svaku boćicu lijeka Trecondi koja sadrži 5 g treosulfana u 100 ml prethodno ugrijane (najviše 30 °C) 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida.

Za pripremu 4,5 mg/ml (0,45%-tne) otopine natrijevog klorida mogu se izmiješati jednaki volumeni 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida i vode za injekcije.

#### Rekonstituirana otopina za infuziju

Rekonstituirana otopina sadrži 50 mg treosulfana po ml i izgledom je bistra bezbojna otopina. Otopine koje pokazuju bilo kakve znakove taloženja ne smiju se upotrijebiti.

Nakon rekonstitucije s 4,5 mg/ml (0,45%-tnom) otopinom natrijevog klorida, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je u trajanju od 3 dana pri 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Rekonstituiranu otopinu nemojte čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) jer to može prouzročiti taloženje.

Treosulfan ima mutageni i kancerogeni potencijal. Ostatke lijeka kao i sav pribor upotrijebljen za rekonstituciju i primjenu treba uništiti prema standardnim postupcima koji se primjenjuju za antineoplastične lijekove, poštujući postojeće zakone u pogledu odlaganja opasnog otpada.