

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed tat-trab fih 1 g ta' treosulfan.

Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed tat-trab fih 5 g ta' treosulfan.

Meta rikostitwit skont is-sezzjoni 6.6, 1 mL tas-soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg treosulfan.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab kristalizzat abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Treosulfan flimkien ma' fludarabine huwa indikat bħala parti mit-trattament ta' kkondizzjonar qabel trapjant alloġeniku taċ-ċelluli staminali ematopojetici (alloHSCT - allogeneic haematopoietic stem cell transplantation) f'pazjenti adulti u f'pazjenti pedjatriċi li għandhom aktar minn xahar b'mard malinn u mhux malinn.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-ġhoti ta' treosulfan għandu jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' kkondizzjonar segwit minn alloHSCT.

Pożoloġija

Adulti b'marda malinna

Treosulfan jingħata flimkien ma' fludarabine.

Id-doża rakkomandata u l-iskeda tal-ġhoti hi:

- Treosulfan 10 g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - body surface area) kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn, mogħti fuq tlett ijiem konsekuttivi (jum -4, -3, -2) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' treosulfan hi 30 g/m²;
- Fludarabine 30 mg/m² BSA kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' nofs siegħa, mogħti fuq hamest ijiem konsekuttivi (jum -6, -5, -4, -3, -2) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' fludarabine hi 150 mg/m²;
- Treosulfan għandu jingħata qabel fludarabine f'jiem -4, -3, -2 (kors FT₁₀).

Adulti b'tumuri mhux malinni

Treosulfan jingħata flimkien ma' fludarabine bi jew mingħajr thiotepa.

Id-doża rakkomandata u l-iskeda tal-ghoti hi:

- Treosulfan 14 g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - body surface area) kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn, mogħti fuq tlett ijiem konsekuttivi (jum -6, -5, -4) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' treosulfan hi 42 g/m²;
- Fludarabine 30 mg/m² BSA kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' nofs siegħa, mogħti fuq hamest ijiem konsekuttivi (jum -7, -6, -5, -4, -3) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' fludarabine hi 150 mg/m²;
- Treosulfan għandu jingħata qabel fludarabine f'jiem -6, -5, -4 (kors FT₁₄).
- Thiotepa 5 mg/kg darbtejn kuljum, mogħti bħala żewġ infużjonijiet ġol-vini fuq perjodu ta' 2-4 sigħat f'jum -2 qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika b'età ta' aktar minn xahar

Treosulfan jingħata flimkien ma' fludarabine, b'thiotepa (kors intensifikat; kors FT₁₀₋₁₄TT) jew mingħajr thiotepa (kors FT₁₀₋₁₄).

Id-doża rakkomandata u l-iskeda tal-ghoti hi:

- Treosulfan 10–14 g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - body surface area) kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn, mogħti fi tlett ijiem konsekuttivi (jum -6, -5, -4) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' treosulfan hi 30–42 g/m²;
- Id-doża ta' treosulfan għandha tiġi adattata għall-BSA tal-pazjent kif ġej (ara sezzjoni 5.2):

Erja tas-superfiċje tal- ġisem (m ²)	Doża ta' treosulfan (g/m ²)
< 0.4	10.0
≥ 0.4 sa < 0.9	12.0
≥ 0.9	14.0

- Fludarabine 30 mg/m² BSA kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' nofs siegħa, mogħti fuq hamest ijiem konsekuttivi (jum -7, -6, -5, -4, -3) qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Id-doża totali ta' fludarabine hi 150 mg/m²;
- Treosulfan għandu jingħata qabel fludarabine;
- Thiotepa (kors intensifikat ta' 5 mg/kg darbtejn kuljum), mogħti bħala żewġ infużjonijiet ġol-vini fuq perjodu ta' 2–4 sigħat f'jum -2 qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0).

Is-sigurtà u effikaċja ta' treosulfan fit-tfal li għandhom inqas minn xahar għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Anzjani

Mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fl-ebda sottogrupp tal-popolazzjoni anzjana.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal indeboliment hafif jew moderat, iżda treosulfan huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever (ara sezzjoni 4.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Treosulfan huwa għal użu għal ġol-vini bħala infużjoni ta' sagħtejn.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Meta tmiss treosulfan, il-ġbid man-nifs u l-kuntatt mal-ġilda jew il-kuntatt ma' membrani mukużi għandu jiġi evitat. Nisa tqal għandhom jiġu esklużi milli jmissu mediċini ċitotossici.

L-ġhoti ġol-vini għandu jsir bl-użu ta' teknika sigura biex tiġi evitata l-estrazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva
- Mard infettiv attiv mhux ikkontrollat
- Indeboliment sever u fl-istess hin tal-qalb, tal-pulmun, tal-fwied, u tal-kliwi
- Anemija ta' Fanconi u disturbi oħra tat-tiswija ta' ksur tad-DNA
- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Għoti ta' vaċċin haġ

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Majelosoppressjoni

Majelosoppressjoni profonda b'pancitopenija hu l-effett terapewtiku mixtieq tat-trattament ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan, li jsehh fil-pazjenti kollha. Għalhekk huwa rakkomandat li l-għadd taċ-ċelluli tad-demm jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti sakemm tirkupra s-sistema ematopojetika.

Waqt fażijiet ta' newtopenija severa (it-tul medju tal-perjodu newtopeniku hu 14–17.5 jiem fl-adulti u 20–22 jum f'pazjenti pedjatriċi) ir-riskju ta' infezzjoni jiżdied. Trattament antiinfettiv profilattiku jew empiriku (batterjali, virali, fungali) għandu għalhekk jiġi kkunsidrat. Għandu jingħata sostenn b'fatturi tat-tkabbir (G-CSF, GM-CSF), plejtlis u/jew ċelluli tad-demm ħomor kif indikat.

Tumuri malinni sekondarji

Tumuri malinni sekondarji huma kumplikazzjonijiet stabbiliti sew f'persuni li jibqgħu haġjin fit-tul wara alloHSCT. Kemm jikkontribwixxi treosulfan għall-okkorrenza tagħhom mhuwiex magħruf. Ir-riskju possibbli ta' tumor malinn sekondarju għandu jiġi spjegat lill-pazjent. Fuq il-bażi ta' data mill-bnedmin, treosulfan ġie kklassifikat mill-Aġenzija Internazzjonali għar-Riċerka dwar il-Kanċer (IARC) bħala karċinoġenu għall-bnedmin.

Mukożite

Mukożite orali (inkluża severità ta' grad għoli) hija effett mhux mixtieq komuni hafna ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan segwit minn alloHSCT (ara sezzjoni 4.8). L-użu ta' profilassi tal-mukożite (eż. antimikrobjali topiċi, protettur tal-barriera mukożali, silġ u iġjene orali adegwata) huwa rakkomandat.

Tilqim

L-użu fl-istess hin ta' vaċċini haġjin mdgħajfa mhuwiex rakkomandat.

Fertilità

Treosulfan jista' jaffettwa b'mod hażin il-fertilità. Għalhekk, irġiel li jkunu qed jiġu kkurati bi treosulfan huma avżati biex ma jnisslux f'al waqt u sa 6 xhur wara t-trattament, u biex jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija bi treosulfan.

Is-soppressjoni tal-ovarji u amenorrea b'sintomi tal-menopawsa jsehhu b'mod komuni f'pazjenti qabel il-menopawsa (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjoni pedjatrika

Aċċessjonijiet

Kien hemm rapporti iżolati ta' aċċessjonijiet fit-trabi (≤ 4 xhur età) b'immunodeficijenzi primarji wara t-trattament ta' kkondizzjonar bi treosulfan flimkien ma' fludarabine jew cyclophosphamide. Għalhekk, trabi li għandhom ≤ 4 xhur għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi. Għalkemm ma jistax jiġi ppruvat li treosulfan kien il-kawża, l-użu ta' profilassi b'clonazepam għal tfal iżgħar minn sena jista' jiġi kkunsidrat.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Kien hemm assoċjazzjoni sinifikanti bejn l-età u t-tossicità respiratorja f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan.

Tfal iżgħar minn sena (prinċipalment tumuri mhux malinni, speċjalment immunodeficijenzi) esperjenzaw aktar tossicità respiratorja ta' grad III/IV, possibbilment minhabba infezzjonijiet pulmonari li diġà kienu jeżistu qabel il-bidu tat-trattament ta' kkondizzjonar.

Dermatite tal-ħrieqi

Dermatite tal-ħrieqi tista' sseħħ fi tfal iżgħar minhabba l-eliminazzjoni ta' treosulfan fl-awrina. Għalhekk, il-ħrieqi għandhom jinbidlu b'mod frekwenti sa 6-8 sigħat wara kull infużjoni ta' treosulfan.

Estravażjoni

Treosulfan hu kkunsidrat bħala irritant. L-applikazzjoni għal gol-vini għandha titwettag permezz ta' teknika sigura. Jekk hija ssuspettata estravażjoni, għandhom jiġu implimentati miżuri ta' sigurtà ġenerali. L-ebda miżura speċifika ma giet ipprovat li hi rakkomandabbli.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma giet osservata l-ebda interazzjoni ta' treosulfan f'kimoterapija ta' doża għolja.

Studji *in vitro* ddettalja ma eskludew kompletament interazzjonijiet potenzjali bejn konċentrazzjonijiet għolja fil-plażma ta' treosulfan u CYP3A4, CYP2C19 jew substrati tal-glikoproteina P (P-gp).

Immodellar farmakokinetiku b'bażi fiżjoloġika bassar interazzjoni dgħajfa (proporzjon tal-AUC ≥ 1.25 u < 2) sa moderata (proporzjon tal-AUC ≥ 2 u < 5) għal CYP3A4, interazzjoni dgħajfa għal CYP2C19, u interazzjoni negligibbli (proporzjon tal-AUC < 1.25) għal P-gp. Għalhekk, prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq (eż. tacrolimus) li huma substrati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 m'għandhomx jingħataw waqt it-trattament bi treosulfan.

Meta wiehed iqis iż-żmien globali tat-trattamenti u l-kwalitajiet farmakokinetiċi rispettivi ta' prodotti mediċinali użati fl-istess ħin (eż. *l-half-life*), il-potenzjal ta' interazzjoni jista' jitnaqqas għal "l-ebda interazzjoni" (proporzjon tal-AUC < 1.25), jekk il-prodotti mediċinali kollha użati fl-istess ħin jingħataw sagħtejn qabel jew 8 sigħat wara l-infużjoni ta' sagħtejn ta' treosulfan gol-vini.

L-effett ta' treosulfan fuq il-farmakokinetika ta' fludarabine mhuwiex magħruf.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Kemm irġiel kif ukoll nisa sesswalment attivi li potenzjalment jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u sa 6 xhur wara t-trattament.

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' treosulfan f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Treosulfan huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk treosulfan jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'treosulfan.

Fertilità

Treosulfan jista' jaffettwa b'mod negattiv il-fertilità fl-irġiel u n-nisa (ara sezzjoni 4.4). L-irġiel għandhom jiehu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli.

Kif hu magħruf għal aġenti ta' kkondizzjonar alkilanti oħra, treosulfan jista' jikkawża soppressjoni tal-ovarji u amenorrea b'sintomi tal-menopawsa f'nisa qabel il-menopawsa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Treosulfangħandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Hu probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' treosulfan bħal dardir, rimettar jew sturdament jistgħu jaffettwaw dawn il-funzjonijiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Majelosoppressjoni profonda/pancítopenija hu l-effett terapewtiku mixtieq tat-terapija ta' kkondizzjonar u jsehh fil-pazjenti kollha. L-għadd ta' ċelluli tad-dem normalment jirkupra wara HSCT.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar osservati b'mod komuni (adulti/pazjenti pedjatriċi) wara l-ikkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan segwit minn alloHSCT jinkludu b'mod globali infezzjonijiet (10.1%/11.6%), disturbi gastrointestinali (dardir [38.0%/26.4%], stomatite [36.4%/66.1%], rimettar [22.5%/42.1%], dijarea [14.4%/33.1%], uġigh addominali [9.6%/17.4%]), għeja kbira (14.4%/1.7%), epatotossicità (0.3%/26.4%), newtropenija bid-deni (10.1%/1.7%), tnaqqis fl-aptit (8.0%/0.8%), raxx makulopapulari (5.2%/7.4%), ħakk (2.8%/10.7%), alopeċja (1.5%/9.9%), deni (4.1%/13.2%), edema (6.2%/0.8%), raxx (0.7%/5.8%) u židiet fl-alanine transaminase (ALT [4.9%/10.7%]), fl-aspartate transaminase (AST [4.1%/6.6%]), u fil-bilirubina (17.1%/6.6%).

Adulti

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi rappurtati fit-tabella t'hawn taht huma derivati minn 5 provi kliniċi (inkluż total ta' 613-il pazjent) fejn treosulfan flimkien ma' fludarabine ġie investigat bħala trattament ta' kkondizzjonar qabel alloHSCT f'pazjenti adulti. Treosulfan ġie mogħti f'medda tad-doża ta' 10–14 g/m² BSA fuq 3 ijiem konsekuttivi.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3–4 / frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni Infezzjonijiet (batterjali, virali, fungali), sepsis ^a Mhux maghruf Xokk settiku ^c	Komuni Infezzjonijiet (batterjali, virali, fungali), sepsis ^a Mhux maghruf Xokk settiku ^c
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Mhux maghruf Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament	Mhux maghruf Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni hafna Majelosoppressjoni, panċitopenija, newtrogenija bid-deni	Komuni hafna Majelosoppressjoni, panċitopenija, newtrogenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni Tnaqqis fl-aptit Mhux komuni Indeboliment fit-tolleranza għall-glucose inkluż ipergliċemija u ipogliċemija Mhux maghruf Aċidożi ^b	Komuni Tnaqqis fl-aptit Mhux komuni Indeboliment fit-tolleranza għall-glucose inkluż ipergliċemija u ipogliċemija Mhux maghruf Aċidożi ^b
Disturbi psikjatriċi	Komuni Nuqqas ta' rqaq Mhux komuni Stat ta' konfużjoni	Mhux maghruf Stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Uġiġh ta' ras, sturdament Mhux komuni Emorraġija intrakranjali, newropatija sensorjali periferali Mhux maghruf Enċefalopatija, disturb ekstrapiramidali, sinkope, parastesija	Mhux komuni Uġiġh ta' ras Mhux maghruf Enċefalopatija, emorraġija intrakranjali, sinkope, newropatija sensorjali periferali
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux maghruf Għajnejn xotti	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni Mejt	

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3–4 / frekwenza
Disturbi fil-qalb*	Komuni Arritmiji kardijaċi (eż. fibrillazzjoni atrijsali, aritmija tas-sinus) Mhux magħruf Waqfien tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, effużjoni perikardjali	Mhux komuni Arritmiji kardijaċi (eż. fibrillazzjoni atrijsali, aritmija tas-sinus) Mhux magħruf Waqfien tal-qalb, infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	Komuni Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fwawar Mhux komuni Ematoma Mhux magħruf Emboliżmu	Mhux komuni Pressjoni għolja Mhux magħruf Emboliżmu
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni Qtugħ ta' nifs, epistassi Mhux komuni Pulmonite, effużjoni plewrali, infjammazzjoni tal-faringi jew tal-laringi, uġiġħ fil-ħalq u l-faringi, sulluzzu Mhux magħruf Uġiġħ fil-laringi, sogħla, disfonija	Mhux komuni Qtugħ ta' nifs Mhux magħruf Pulmonite, effużjoni plewrali, infjammazzjoni tal-faringi, epistassi
Disturbi gastro-intestinali*	Komuni hafna Stomatite/mukożite, dijarea, dardir, rimettar Komuni Uġiġħ orali, gastrite, dispepsija, stitikezza, disfaġija, uġiġħ addominali, uġiġħ esofagali jew gastrointestinali Mhux komuni Emorraġija fil-ħalq, nefha fl-addome, ħalq xott Mhux magħruf Emorraġija gastrika, kolite newtrogenika, esofaġite, infjammazzjoni anali	Komuni Stomatite/mukożite, dijarea, dardir, uġiġħ addominali Mhux komuni Rimettar, uġiġħ orali, disfaġija, uġiġħ esofagali jew gastrointestinali Mhux magħruf Emorraġija gastrika jew fil-ħalq, kolite newtrogenika
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Mhux komuni Marda ta' okklużjoni ta' vini fil-fwied Mhux magħruf Epatotossicità, epatomegalija	Mhux magħruf Marda ta' okklużjoni ta' vini fil-fwied, epatotossicità

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3–4 / frekwenza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Raxx makulari bl-infafet, purpura, eritema, sindrome ta' eritrodisastesija palmari-plantari, ħakk, alopeċja Mhux komuni Eritema multiforme, dermatite akneiforma, raxx, ġilda xotta Mhux maghruf Nekrozi tal-ġilda jew ulċera, dermatite, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda^d	Mhux komuni Raxx makulari bl-infafet Mhux maghruf Nekrozi tal-ġilda, purpura, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Uġiġħ f'estremità tal-ġisem, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġhadam, artralġja Mhux komuni Majalġja	Mhux maghruf Uġiġħ f'estremità tal-ġisem, uġiġħ fl-ġhadam
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni Ħsara akuta tal-kliwi, ematurja Mhux komuni Uġiġħ fl-apparat tal-awrina Mhux maghruf Insuffiċjenza tal-kliwi, ċistite emorraġika^c, disurja	Mhux komuni Ħsara akuta tal-kliwi Mhux maghruf Ematurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Kundizzjonijiet astenjiċi (gheja kbira, astenja, letarġija) Komuni Edema, deni^e, tertir Mhux komuni Uġiġħ mhux kardijaku fis-sider, uġiġħ	Komuni Gheja Mhux maghruf Uġiġħ mhux kardijaku fis-sider, deni^e
Investigazzjonijiet	Komuni hafna Żieda fil-bilirubina fid-demm Komuni Żieda fit-transaminases (ALT/AST), żieda fil-γGT, żieda fil-proteina C-reattiva, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż Mhux komuni Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm Mhux maghruf Żieda fil-lactate dehydrogenase (LDH) fid-demm	Komuni Żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fit-transaminases (ALT/AST), żieda fil-γGT Mhux komuni Żieda fil-proteina C-reattiva Mhux maghruf Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

- * Ara s-sezzjonijiet dettaljati hawn taht
- ^a Infezzjoni klinikament jew mikrobijologikament dokumentata b'newtropenija ta' grad 3 jew 4 (ghadd assolut tan-newtrofili [ANC – absolute neutrophil count] < 1.0 x 10⁹/L) u sepsis
- ^b Aċidożi tista' tkun konsegwenza tal-ħruġ ta' methanesulfonic acid permezz tal-attivazzjoni/qsam ta' treosulfan fil-plażma
- ^c Rapporti tal-każ (> 2) wara kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan miksub minn sorsi oħra
- ^d Pigmentazzjon kulur il-bronż
- ^e Deni fin-nuqqas ta' newtropenija fejn newtropenija hi definita bħala ANC < 1.0 x 10⁹/L

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet globali

L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet 10.1% (62/613). Din tinkludi l-inċidenza għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, viruses u fungi (50/613; 8.1%) u għal sepsis globali (12/613; 2%). It-tip ta' infezzjoni l-aktar frekwenti kienet infezzjoni fil-pulmun (10/62 [16.1%]). Il-patogeni inkludew batterji (eż. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viruses (eż. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV]) kif ukoll fungi (eż. candida). Is-sepsis globali jinkludi sepsis (9/613; 1.5%), sepsis ikkawżat minn staphylococci (2/613; 0.3%) u sepsis ikkawżat minn enterococci (1/613; 0.2%). Ir-rata tal-infezzjoni kienet l-aktar baxxa f'pazjenti ttrattati bil-kors tad-doża ta' 10 g/m² ta' treosulfan kuljum, minn jum -4 sa -2 (8.1%).

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)

Pazjent adult wiehed minn 613 (0.2%) żviluppa tumor malinn sekondarju (kanċer tas-sider). Xi ftit aktar każijiet ta' tumuri malinni sekondarji wara kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan ġew irrappurtati minn investigaturi oħra. Wara terapija fit-tul b'dozi konvenzjonali ta' treosulfan orali f'pazjenti b'tumuri solidi, lewkimja majelojde akuta ġiet osservata f'1.4% minn 553 pazjent.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Disturbi tad-demem ġew osservati f'62 minn 613-il pazjent adult (10.1%). Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti kienet newtropenija bid-deni (10.1%). L-inċidenza l-aktar baxxa kienet innotata bil-kors tad-doża ta' 10 g/m²/jum, minn jum -4 sa -2 (4.4%). It-tul medjan (perċentili ta' 25%/75%) ta' newtropenija kien 14-il (12-il, 20) jum bid-doża ta' treosulfan ta' 10 g/m² u 17.5 (14-il, 21) jum bid-doża ta' treosulfan ta' 14 g/m².

Disturbi fil-qalb

Disturbi fil-qalb ġew osservati f'21 pazjent (3.4%). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu aritmiji kardijaċi, eż. fibrillazzjoni atrijali (1.0%), takikardija tas-sinus (0.8%), takikardija supraventrikulari (0.3%), u ekstrasistoli ventrikulari (0.3%). Sehhew każijiet iżolati ta' waqfien tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb, u infart mijokardijaku. Il-frekwenza l-aktar baxxa ta' disturbi tal-qalb kienet osservata bil-kors tad-doża ta' 10 g/m²/jum, minn jum -4 sa -2 (2.6%).

Disturbi gastro-intestinali

Disturbi gastro-intestinali ġew osservati f'379 pazjent (61.8%). Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati l-aktar frekwenti kienu dardir (38.0%), stomatite (36.4%), rimettar (22.5%), dijarea (14.4%), u wġiġħ addominali (9.6%). Il-frekwenzi l-aktar baxxi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati bil-kors tad-doża ta' 10 g/m² kuljum, minn jum -4 sa -2 (21.5%, 32.2%, 14.8%, 5.9%, u 6.7% rispettivament).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

L-inċidenza globali ta' mard okklużiv tal-vini tal-fwied (VOD) kienet 0.8% (5/613). VOD sehh biss bil-kors tad-doża ta' 14 g/m²/jum treosulfan. L-ebda minn dawn il-każijiet ma kien fatali jew ta' theddida għall-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fit-tabella t'hawn taht huma derivati minn żewġ provi kliniċi (li jinkludu totali ta' 121 pazjent; età medjana ta' 7 snin [medda ta' 0-17-il sena]) fejn ingħata treosulfan flimkien ma' fludarabine (u fil-biċċa l-kbira ma' thiotepa addizzjonali) bħala trattament ta' kkondizzjonar qabel alloHSCT f'pazjenti pedjatriċi b'mard malinn jew mhux malinn. Treosulfan ġie mogħti f'medda tad-doża ta' 10-14 g/m² BSA fuq tlett ijiem konsekuttivi.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji mnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3-4 / frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni hafna Infezzjonijiet (batterjali, virali, fungali)	Komuni Infezzjonijiet (batterjali, virali, fungali)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)*	Mhux magħruf Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament ^a	Mhux magħruf Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament ^a
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni hafna Majelosoppressjoni, panċitopenija Mhux magħruf Newtrogenija bid-deni	Komuni hafna Majelosoppressjoni, panċitopenija Mhux magħruf Newtrogenija bid-deni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħruf Alkalożi, żbilanċ tal-elettroliti, ipomanjesemija, tnaqqis fl-apetit	Mhux magħruf Alkalożi
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni Ugħigh ta' ras Mhux magħruf Aċċessjoni, parestesija	Mhux magħruf Parestesija
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux magħruf Emorraġija konguntiva, ghajnejn xotti	
Disturbi vaskulari	Mhux magħruf Sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni għolja, pressjoni baxxa	Mhux magħruf Sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni għolja, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni Ugħigh orofaringeali, epistassi Mhux magħruf Nuqqas ta' ossiġnu, sogħla	Mhux magħruf Nuqqas ta' ossiġnu

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3–4 / frekwenza
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Stomatite/mukożite, dijarea, dardir, rimettar, uġiġħ addominali Komuni Disfaġija, infjammazzjoni anali, uġiġħ orali Mhux maghruf Kolite newtropsenika, dispepsija, proktite, uġiġħ fil-ħanek, uġiġħ fl-esofagu, stitikezza	Komuni hafna Stomatite/mukożite Komuni Disfaġija, dijarea, dardir, rimettar Mhux maghruf Kolite newtropsenika, uġiġħ addominali, uġiġħ fl-esofagu
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna Epatotossicità Mhux maghruf Marda ta' okklużjoni ta' vina tal-fwied, epatomegalija	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna Ħakk, alopeċja Komuni Dermatite bil-qxur, raxx makulari bl-infafet, raxx, eritema, urtikarja, uġiġħ fil-ġilda, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda^b Mhux maghruf Ulċera tal-ġilda, eritema multiforme, dermatite bl-imsiomer, dermatite akneiforma, sindrome ta' eritrodisastesija palmari-plantar, dermatite tal-ħrieqi^a	Komuni Dermatite bil-qxur, raxx makulari bl-infafet Mhux maghruf Eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux maghruf Uġiġħ f'estremità tal-ġisem	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Mhux maghruf Ħsara akuta fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi, ċistite mhux infettiva, ematurja	Mhux maghruf Ħsara akuta fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi, ċistite mhux infettiva
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux maghruf Eritema fl-iscrotum, uġiġħ fil-pene	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Deni^c Komuni Tertir Mhux maghruf Edima fil-wiċċ, gheja kbira, uġiġħ	

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, System Organ Class)	Ir-reazzjonijiet avversi kollha / frekwenza	Reazzjonijiet avversi ta' grad 3–4 / frekwenza
Investigazzjonijiet	Komuni hafna Żieda fl-ALT Komuni Żieda fl-AST, żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fil-proteina C-reattiva Mhux magħruf Żieda fil-γGT	Komuni Żieda fl-ALT, żieda fil-bilirubina fid-demm Mhux magħruf Żieda fl-AST, żieda fil-γGT, żieda fil-proteina C-reattiva

* Ara s-sezzjonijiet dettaljati hawn taht

^a Rapporti tal-każ (> 1) wara kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan miksub minn sorsi oħra

^b Pigmentazzjoni kulur il-bronż

^c Deni fin-nuqqas ta' newtopenija fejn newtopenija hi definita bħala ANC < 1.0 x 10⁹/L

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet f'121 pazjent pedjatriku kienet 11.6% (14/121) u għalhekk kienet komparabbli ma' dik osservata fl-adulti. Il-frekwenza kienet oghla fil-grupp tal-età pedjatrika ta' 12-17-il sena (6/39 [15.4%]) meta mqabbla ma' tfal iżgħar (7/59 [11.9%]).

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Każ wiehed ta' tumor malinn sekondarju (sindrome majelodisplastiku) kien irrappurtat f'tifel/tifla madwar 12-il xahar wara kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan għall-marda tač-ċelluli forma ta' mingel.

Sit każijiet ta' tumor malinn sekondarju ġew irrappurtati minn investigaturi oħra wara kkondizzjonar bbażat fuq treosulfan. Hames pazjenti pedjatriċi rċiew alloHSCT għal immunodeficijenzi primarji, jiġifieri mard b'riskju miżjud ta' neoplażiji per se. Huma żviluppaw sindrome majelodisplastiku, lewkimja limfoblastika akuta, u sarkoma ta' Ewing. Pazjent wiehed b'limfoistjoċitozi emofagoċitika żviluppa lewkimja majelojde kronika taż-żgħażgħ sekondarja.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

It-tul medjan (perċentili ta' 25%/75%) ta' newtopenija kien 22 (17-il, 26) jum f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri malinni u 20 (15-il, 25) jum f'pazjenti b'disturbi mhux malinni.

Disturbi fis-sistema nervuża

Aċċessjoni fil-kuntast ta' infezzjoni enċefalite ġiet irrappurtata f'wiehed mil-121 pazjent pedjatriku. Rapport minn prova mibdija minn investigatur li saret fi tfal b'immunodeficijenzi primarji jelenka hames każijiet ta' aċċessjonijiet li jseħhu wara korsijiet oħra ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-effett tossiku prinċipali ta' treosulfan huwa majeloablatazzjoni u panċitopenija. Barra minn hekk, aċidożi, tossiċità tal-ġilda, dardir, rimettar u gastrite jistgħu jsejnhu. Fin-nuqqas ta' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici, id-doża rakkomandata ta' treosulfan tikkostitwixxi doża eċċessiva. L-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' treosulfan mhu magħruf. L-istatus ematoloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u miżuri ta' appoġġ vigorużi għandhom jiġi mibdija kif indikat medikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi; aġenti alkilanti, Kodiċi ATC: L01AB02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Treosulfan huwa promediċina ta' aġent alkilanti bifunzjonali b'attività ċitotossika għal ċelluli prekursori ematopojetici. L-attività ta' treosulfan hija minhabba l-konverżjoni spontanja f' sustanza intermedja ta' mono-epoxide u L-diepoxibutan (ara sezzjoni 5.2).

L-epoxides ffurmaw ċentri nukleofiliċi ta' alkylate ta' deoxyribonucleic acid (DNA) u huma kapaċi jwasslu għal interkonnessjonijiet tad-DNA li huma kkunsidrati responsabbli għat-tnaqqis taċ-ċelluli staminali u l-effetti antineoplastiċi.

Effetti farmakodinamiċi

Treosulfan għandu attività antineoplastika u antilewkimika wiesgħa. Dan ġie muri kontra limfomi/lewkimji trapjantati tal-ġrieden u l-firien, sarkomi u epatomi, xenografts ta' tumur tal-bnedmin, bijopsiji ta' tumur tal-bnedmin u razez ta' ċelluli.

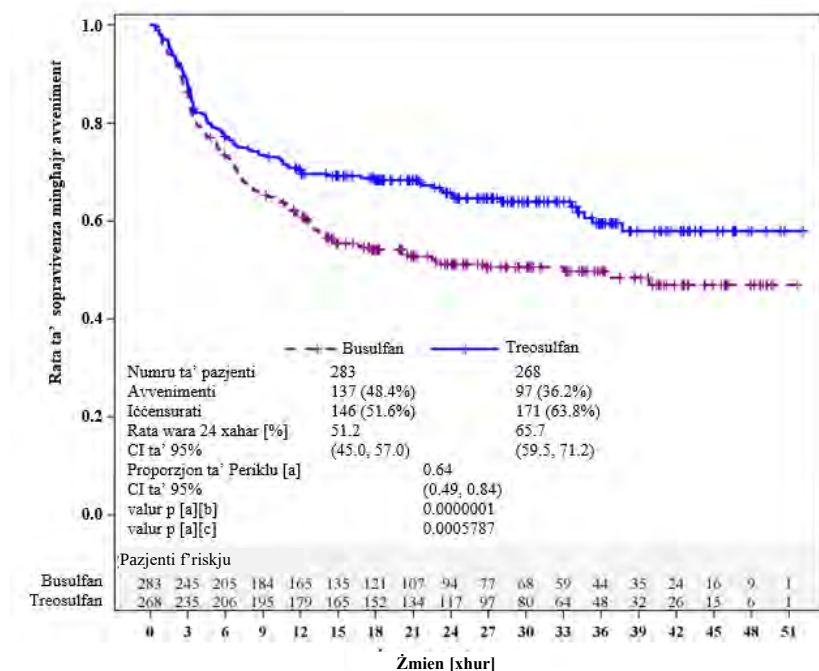
L-effetti immunosoppressivi ta' treosulfan huma attribwiti lit-tossiċità tiegħu kontra ċelluli proġenituri primittivi u kommessi, ċelluli T u NK, tnaqqis fiċ-ċellularità ta' organi limfatiċi primarji u sekondarji u effett prekluziv fuq it-tempesta ta' ċitokini (cytokine storm) li tiġi qabel l-iżvilupp ta' marda tat-trapjant kontra r-reċipjent (GvHD - Graft-versus-Host-Disease) u huwa involut fil-patoġenesi ta' mard okkluziv tal-vini.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fil-prova prinċipali ta' fażi III, pazjenti adulti b'lewkimja majelojde akuta (AML) jew sindrome majelodisplastiku (MDS) u riskju miżjud ta' terapija ta' kkondizzjonar standard minhabba età akbar (≥ 50 sena) jew komorbiditajiet (punteġġ tal-indiċi tal-komorbidità ta' trapjant ta' ċelluli ematopojetici [HCT-CI] > 2) ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu kors ta' kkondizzjonar bi 3×10^6 g/m² treosulfan flimkien ma' fludarabine (FT₁₀; n = 268) jew kors ta' busulfan għal ġol-vini (doża totali ta' 6.4 mg/kg) flimkien ma' fludarabine (FB2; n = 283), segwit minn alloHSCt. 64% tal-pazjenti kellhom AML u 36% MDS. L-età medjana tal-pazjenti kienet 60 sena (medda ta' 31–70 sena); 25% tal-pazjenti kellhom iktar minn 65 sena.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - event-free survival) wara sentejn. Avvenimenti kienu definiti bħala rikaduta tal-marda, insuffiċjenza tat-trapjant jew mewt (skont liema jsejnh l-ewwel). In-noninferjorità ta' FT₁₀ kontra r-referenza FB2 ġiet ippruvata statistikament. Il-valur p ta' 0.0005787 jindika superjorità ta' treosulfan meta mqabbel ma' busulfan (Figura 1).

Figura 1: Stimi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr avvenimenti (sett shih ta' analiżi)



^a Agġustat għat-tip ta' donatur bħala fattur, u l-grupp u ċ-ċentru tar-riskju bħala strata bl-użu tal-mudell ta' rigressjoni Cox.

^b Għall-ittestjar tan-noninferjorità ta' treosulfan meta mqabbel ma' busulfan.

^c Għall-ittestjar tas-superjorità ta' treosulfan meta mqabbel ma' busulfan.

Analiżi tal-EFS wara sentejn għal diversi sottogruppi definiti minn qabel (tip ta' donatur, grupp tar-riskju, mard, grupp tal-età, punteġġ HCT-CI, stat ta' remissjoni fid-dhul fl-istudju, u diversi kombinazzjonijiet ta' dawn il-parametri) dejjem kienu favur il-kors ta' treosulfan (proporzjoni ta' periklu [HR] ta' FT₁₀ kontra FB2 < 1), b'eċċezzjoni waħda biss (grupp ta' riskju II ta' pazjenti b'donatur imqabbel relatat magħhom [MRD, *matched related donor*]; HR 1.18 [CI ta' 95% 0.61, 2.26]).

Aktar riżultati jintwerew f'Tabella 1.

Tabella 1: Riżultati tat-trattament wara 24 xahar (sett shih ta' analiżi)

Parametru	Treosulfan	Busulfan	Proporzjon ta' periklu ^b (CI ta' 95%)	Valur p ^b
Numru ta' pazjenti	268	283		
Sopravivenza globali ^a ; % (CI ta' 95%)	72.7 (66.8, 77.8)	60.2 (54.0, 65.8)	0.64 (0.48, 0.87)	0.0037
Inċidenza kumulattiva ta' rikaduta/progressjoni tal-marda; % (CI ta' 95%)	22.0 (16.9, 27.1)	25.2 (20.0, 30.3)	0.82 (0.59, 1.16)	0.2631
Inċidenza kumulattiva ta' mortalità relatata ma' trapjant; % (CI ta' 95%)	12.8 (9.2, 17.7)	24.1 (19.1, 30.2)	0.52 (0.34, 0.82)	0.0043

^a Ibbażata fuq stimi ta' Kaplan-Meier; ^b agġustat għat-tip ta' donatur, grupp u ċentru tar-riskju bl-użu tal-mudell ta' rigressjoni Cox.

Ir-riżultati tal-GvHD jintwerew f'Tabella 2.

Tabella 2: Incidenza kumulattiva ta' GvHD (sett shih ta' analizi)

Parametru	Treosulfan	Busulfan	Valur P
Numru ta' pazjenti	268	283	
GvHD akuta, il-gradi kollha; % (CI ta' 95%)	52.8 (46.8, 58.8)	57.2 (51.5, 63.0)	0.2038
GvHD akuta, gradi III/IV; % (CI ta' 95%)	6.4 (3.4, 9.3)	8.1 (4.9, 11.3)	0.4267
GvHD kronika ^a ; % (CI ta' 95%)	61.7 (55.1, 68.3)	60.3 (53.8, 66.7)	0.9964
GvHD kronika estensiva ^a ; % (CI ta' 95%)	19.8 (14.5, 25.1)	28.6 (22.5, 34.7)	0.0750
^a Sa sentejn wara alloHSCT			

L-informazzjoni disponibbli dwar kondizzjonar ibbażat fuq treosulfan (kors FT₁₄ ± thiotepa; ara sezzjoni 4.2) f'pazjenti adulti b'disturbi mhux malinni (NMD, non-malignant disorders) hija limitata. L-indikazzjonijiet ewlenin ta' alloHSCT b'kondizzjonar bi treosulfan f'pazjenti adulti b'NMD huma emoglobinopatiji (eż. marda li tirriżulta minn ċelluli tad-demmi li għandhom sura ta' mingel, talassemija maġġuri [TM]), immunodeficienza primarja, disturb emofagoċitiku, disturb disregolatorju tas-sistema immuni u insufficienza tal-mudullun.

Fi studju wiehed, 31 pazjent b'NMD ġew ittrattati bil-kors FT₁₄ u globulina kontra t-timociti. L-età tal-pazjenti varjat minn 0.4 sa 30.5 snin, u 29% kellhom punteġġi HCTCI > 2. Il-pazjenti kollha tlaqqmu, bi żmien medjan għat-tlaqqim tan-newtrofili ta' 21 (medda, 12-46) jum. Is-sopravivenza globali proġettata fuq sentejn kienet 90%. Risponsi kompleti tal-marda ġew osservati fi 28 pazjent (90%), kif imkejla minn sintomi kliniċi u assaġġi tal-laboratorju (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Grupp Taljan ittratta 60 pazjent b'TM (medda ta' età minn 1-37 sena, inklużi 12-il adult) bil-kors ta' FT₁₄ u thiotepa. Il-pazjenti kollha tlaqqmu ħlief wiehed, li miet f'jum +11; iż-żmien medjan għall-irkupru tan-newtrofili u l-plejtlits kien ta' 20 jum. B'segwitu medjan ta' 36 xahar (medda, 4-73), il-probabbiltà ta' sopravivenza globali fuq 5 snin kienet ta' 93% (95% CI 83-97%). Ma ġiet osservata l-ebda differenza f'termini tar-riżultat bejn it-tfal u l-adulti (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Tqabbil retrospettiv ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan (n = 16) kontra kkondizzjonar ibbażat fuq busulfan (n = 81) f'pazjenti adulti wera rati ta' sopravivenza pjuttost kumparabbli (70.3 ± 15.1% kontra 69.3 ± 5.5%), filwaqt li r-riskju ta' GvHD akuta kien iktar baxx fil-grupp ta' treosulfan (proporzjon ta' probabbiltajiet ta' 0.28, 95% CI 0.12-0.67; P = 0.004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan ġew evalwati f'70 pazjent b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - acute lymphoblastic leukaemia), AML, MDS, jew lewkimja majelomonoċitika fil-minorenni (JMML - juvenile myelomonocytic leukaemia) li rċiew kors ta' kkondizzjonar bi treosulfan u fludarabine bi (n = 65) jew mingħajr (n = 5) thiotepa. Id-doża ta' treosulfan ġiet adattata għall-BSA tal-pazjent u ġew mogħtija 10, 12, jew 14-il g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' saġhtejn fil-jiem -6, -5, u -4 qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). Total ta' 37 pazjent (52.9%) kienu iżgħar minn 12-il sena.

L-ebda pazjent ma esperjenza insufficienza ta' trapjant primarju iżda pazjent wiehed b'ALL esperjenza insufficienza tat-trapjant sekondarja. L-incidenza tal-kimeriżmu tat-tip ta' donatur komplet kienet 94.2% (CI ta' 90% 87.2-98.0%) fil-vista ta' jum +28, 91.3% (CI ta' 90% 83.6-96.1%) fil-vista ta' jum +100 u 91.2% (CI ta' 90% 82.4-96.5%) fil-vista ta' xahar 12.

Is-sopravivenza globali wara 24 xahar kienet ta' 85.7% (CI ta' 90% 77.1–91.2%). B'mod globali 12 mis-70 pazjent (17.1%) mietu, 8 pazjenti minhabba rikaduta/progressjoni tal-marda u 4 pazjenti b'relazżjoni mat-trapjant. Helsien mill-mortalità relatata mat-trapjant sa jum +100 wara HSCT (punt finali primarju) kienet ta' 98.6% (CI ta' 90% 93.4–99.9%). Mewta wahda relatata mat-trapjant/trattament giet innutata sa jum +100 wara HSCT. Il-mortalità relatata ma' trapjant wara 24 xahar kienet ta' 4.6% (CI ta' 90% 1.8–11.4%). Sittax-il pazjent sofrew minn rikaduta/progressjoni tal-marda. L-inċidenza kumulattiva ta' rikaduta/progressjoni tal-marda kienet ta' 23.0% (CI ta' 90% 14.7–31.3%) fix-xahar +24.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan/fludarabine ± thiotepa giet evalwata aktar f'51 pazjent b'mard mhux malinn (immunodeficjenza primarja, emoglobinopatija, żball mit-twelid marbut mal-metaboliżmu u sindromi ta' insufficjenza tal-mudullun). Id-doża ta' treosulfan giet adattata għall-BSA tal-pazjent u ġew mogħtija 10, 12, jew 14-il g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum bħala infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn fil-jiem -6, -5, u -4 qabel l-infużjoni taċ-ċelluli staminali (jum 0). L-iskema tad-dożaġġ giet adattata matul il-prova f'termini tal-kategoriji tal-BSA applikati għad-doži differenti, bħala konsegwenza 2 pazjenti irċewew doża oghla meta mqabbla mal-iskema tad-dożaġġ inizjali. Hamsin pazjent li setgħu jiġu evalwati ttrattati bil-kors ta' kkondizzjonar ta' referenza ta' busulfan/fludarabine ± thiotepa servew bħala grupp ta' kontroll attiv. Id-doża ta' Busulfan kienet adattata għall-piż tal-ġisem tal-pazjent u nġhataw 3.2 sa 4.8 mg/kg/jum fil-jiem -7, -6, -5, u -4. Il-biċċa l-kbira tal-individwi tal-prova (84% fiż-żewġ gruppi) irċewew il-kors intensifikat b'thiotepa mogħti f'2 doži singoli ta' 5 mg/kg/piż tal-ġisem fil-jum -2. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom bejn 28 jum u 11-il sena (88.2% fil-grupp ta' treosulfan u 80% fil-grupp ta' busulfan). Alpha ma kienx ikkontrollat għal ittestjar multiplu f'din il-prova. L-inċidenza ta' helsien minn mortalità relatata mat-trapjant (trattament) sa jum +100 (punt finali primarju) kienet ta' 100.0% (CI ta' 90% 94.3%–100.0%) fil-grupp ta' treosulfan u ta' 90.0% (CI ta' 90% 80.1%–96.0%) fil-grupp ta' busulfan. Is-sopravivenza globali wara sena kienet ta' 96.1% (CI ta' 90% 88.0%–98.8%) b'treosulfan u 88.0% b'busulfan (CI ta' 90% 77.9%–93.7%). B'kollox, 2 pazjenti (3.9%) fil-grupp ta' treosulfan u 2 pazjenti (4.0%) fil-grupp ta' busulfan esperjenzaw falliment primarju tat-trapjant, filwaqt li fallimenti sekondarji tat-trapjant kienu rrappurtati għal 9 pazjenti (18.4%) li kienu qed jirċievu kkondizzjonar ibbażat fuq treosulfan. L-inċidenza ta' kimeriżmu tat-tip ta' donatur komplut kienet komparabbli bejn il-gruppi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Treosulfan huwa promediċina li jiġi kkonvertit b'mod spontanju taħt kundizzjonijiet fiżjoloġiċi (pH 7.4; 37°C) f'sustanza intermedja ta' mono-epoxide u L-diepoxibutan b'half-life ta' 2.2 sigħat.

Assorbiment

Wara l-ġhoti għal ġol-vini, il-livelli massimi fil-plażma jintlaħqu fi tmiem il-hin tal-infużjoni. Il-livelli massimi fil-plażma (medja ± SD) f'pazjenti adulti wara sagħtejn infużjoni ġol-vini ta' 10, 12, jew 14 g/m² treosulfan kienu 306 ± 94 µg/mL, 461 ± 102 µg/mL, u 494 ± 126 µg/mL, rispettivament.

Distribuzzjoni

Treosulfan jiġi distribwit malajr fil-ġisem; madanakollu, il-penetrazzjoni tiegħu minn ġol-barriera bejn id-demm u l-moħħ huwa pjuttost limitat (ara sezzjoni 5.3). Il-volum tad-distribuzzjoni f'pazjenti adulti huwa madwar 20-30 litru. L-ebda akkumulazzjoni tad-doża ma giet osservata bit-trattament ta' kuljum rakkomandat fuq tlett ijiem konsekuttivi.

Treosulfan ma jehilx mal-proteini fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Taħt kundizzjonijiet fiżjoloġiċi (pH 7.4, temperatura 37°C), it-treosulfan li hu farmakoloġikament inattiv jiġi kkonvertit b'mod spontanju (mhux permezz ta' enzimi) fis-sustanza intermedja ta' mono-epoxide attiva (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybutane-3,4-diol-4-methanesulfonate) u fl-aħħar fi L-diepoxibutane (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxibutane).

Treosulfan ma jinibixxix CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, jew CYP3A4 bl-użu ta' testosterone bħala substrat. Madankollu, treosulfan kien inibitur riversibbli ta' CYP2C19, u ta' CYP3A4 bl-użu ta' midazolam bħala s-substrat. Treosulfan ma jinibixxix it-trasport tas-substrat permezz ta' proteini tat-trasport varji bl-eċċezzjoni ta' P-gp u MATE2 f'konċentrazzjonijiet għoljin ħafna.

Eliminazzjoni

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' treosulfan jonqsu b'mod esponenzjali u huma deskritti l-aħjar bi proċess ta' eliminazzjoni tal-ewwel ordni mġammar b'mudell ta' żewġ kompartimenti.

Il-half-life terminali ($T_{1/2\beta}$) ta' treosulfan mogħti ġol-vini (sa 47 g/m²) hija ta' madwar sagħtejn. Madwar 25–40% tad-doża ta' treosulfan tiġi eliminata mingħajr tibdil mal-awrina fi żmien 24 siegħa, li kważi 90% tagħha tiġi eliminata fl-ewwel 6 sigħat wara l-ġhoti.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Analizi tar-rigressjoni tal-erja taħt il-kurva ($AUC_{0-\infty}$) kontra d-doża ta' treosulfan indikata f'korrelazzjoni lineari.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

L-ebda studji farmakokinetiċi bi treosulfan ma saru f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied, għax tali pazjenti normalment ikunu esklużi minn alloHSCT. Madwar 25–40% ta' treosulfan jiġu eliminati fl-awrina; madankollu, ma gietx osservata influwenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq it-tneħħija mill-kliewi ta' treosulfan.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-kalkolu tad-doża konvenzjonali bbażata sempliċiment fuq riżultati tal-BSA f'esponiment sinifikament oġġla (AUC) ta' tfal iżgħar u trabi b'BSA baxx meta mqabbla ma' adolexxenti jew adulti. Għalhekk, id-dożaġġ ta' treosulfan f'pazjenti pedjatriċi għandu jiġi adattat għall-BSA (ara sezzjoni 4.2), li jwassal għal esponiment komparabbli għal treosulfan fi tfal ta' kull grupp ta' età, li jikkorrispondi għal esponiment ta' doża ta' 3 x 14 g/m² fl-adulti.

Il-half-life terminali apparenti medja ta' treosulfan kienet komparabbli bejn il-gruppi tal-età differenti u varjat bejn 1.3 u 1.6 sigħat.

Evalwazzjoni tal-PK/PD ma wrietx bidla sinifikanti fiż-żmien sat-trapjant bħala funzjoni tal- AUC .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Trattament subkroniku ġol-vini għal erba' ġimgħat fil-firien wassal għal bidliet ematoloġiċi fil-forma ta' livelli mnaqqsa ta' lewkoċiti u granulociti newtrofiliċi; tnaqqis fil-piż relativ tal-milsa u tat-timu fil-kuntest ta' atrofija limfojde, u depressjoni tal-mudullun. Kienu osservati infiltrazzjoni limfoistoċitika fil-muskolatura skeletrika u bidliet istopatoloġiċi fil-bużżieqa tal-awrina. Sinjali ta' ematurja kienu osservati l-aktar f'annimali rġiel.

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni alkilanti tiegħu treosulfan huwa kkaratterizzat minn kompost ġenotossiku b'potenzjal karċinoġeniku. Ma twettqux studji speċifiċi dwar l-effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva u t-tossiċità waqt l-iżvilupp ta' treosulfan fl-annimali. Madankollu, waqt testijiet tat-tossiċità kronika fil-firien l-ispermatogenesi u l-funzjoni tal-ovarji ġew affettwati b'mod sinifikanti. Ir-rapport tad-data tal-letteratura ppubblikata dwar il-gonadotossiċità ta' treosulfan fi ġrieden irġiel u nisa qabel il-pubertà u waqt il-pubertà.

Id-data ppubblikata rigward it-trattament ta' ġrieden u l-firien b'L-diepoxybutane (il-prodott tat-trasformazzjoni alkilanti ta' treosulfan) kixfet indeboliment tal-fertilità, tal-iżvilupp tal-utru u l-ovarji, u tal-iżvilupp tal-isperma.

Studji f'annimali ġuvenili

Fi studji dwar it-tossiċità f'firien żgħar, treosulfan kkawża ftit ittardjar tal-iżvilupp fiżiku u punt taż-żmien xi ftit ittardjat tal-ftuħ vaġinali fin-nisa. Penetrazzjoni baxxa ħafna ta' treosulfan fil-barriera

bejn id-demm u l-mohħ giet osservata fil-firien. Il-koncentrazzjonijiet ta' treosulfan fit-tessuti tal-mohħ kienu 95%–98% iktar baxxi milli fil-plażma. Madanakollu, instab esponiment madwar 3 darbiet oghla fit-tessuti tal-mohħ ta' firien żgħar meta mqabbla ma' adulti żgħar.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Xejn.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ
5 snin

Soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita

Wara r-rikostituzzjoni b' soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), l-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 3 ijiem f' temperatura ta' 25°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent. Tahżinx fi frigġ (2°C–8°C) għax dan jista' jikkawża preċipitazzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ta' tip I bla kulur, b'tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju li fih 1 g ta' treosulfan.

Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ta' tip I bla kulur, b'tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju li fih 5 g ta' treosulfan.

Trecondi hu disponibbli f' pakketti li fihom 1 jew 5 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Bħas-sustanzi ċitotossiċi kollha, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa waqt l-immaniġġar ta' treosulfan.

Il-prodott mediċinali għandu jiġi rikostitwit minn staff imħarreġ. Meta tmiss treosulfan, il-ġbid man-nifs u l-kuntatt mal-ġilda jew il-kuntatt ma' membrani mukużi għandu jiġi evitat (l-użu ta' ingwanti protettivi adegwati li jintremew wara l-użu, goggles, gagaga u maskra huwa rakkomandat). Partijiet tal-ġisem ikkontaminati għandhom jiġu mlaħħla b' ilma u sapun bir-reqqa, l-għajnejn għandhom jiġu

mlaħalħa b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Jekk hu possibbli hu rakkomandat li taħdem fuq bank tax-xogħol tas-sigurtà speċjali, mgħammar bi fluss laminari, b'fojl li jintrema wara l-użu, li ma jgħaddux likwidi minnu u li jassorbi. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet u attenzjoni adegwata fir-rimi ta' oġġetti (siringi, labar, eċċ.) użati biex jiġu rikostitwiti prodotti mediċinali ċitotossici. Uża fittings tat-tip Luer-lock fuq is-siringi u s-settijiet kollha. Labar b'kalibru kbir huma rakkomandati biex tiġi mminimizzata l-pressjoni u l-formazzjoni possibbli ta' aerosols. Dawn tal-aħħar jistgħu jitnaqqsu ukoll bl-użu ta' labra ta' vventjar (venting needle). Nisa tqal għandhom jiġu esklużi milli jmissu mediċini ċitotossici.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni ta' treosulfan:

1. Treosulfan huwa rikostitwit fil-kontenitur tal-ħġieġ oriġinali tiegħu. Soluzzjonijiet rikostitwiti ta' treosulfan jistgħu jiġi kkombinati f'kunjett tal-ħġieġ akbar, borża tal-PVC jew borża tal-PE.
2. Biex tevita problemi ta' solubbiltà, saħħan is-solvent, is-soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), għal 25°C–30°C (mhux aktar), pereżempju permezz ta' banjumarija.
3. Nehhi t-trab ta' treosulfan b'attenzjoni mill-wiċċ ta' ġewwa tal-kunjett billi thawwad. Din il-proċedura hija importanti ħafna, għax it-tixrib tat-trab li jehel mal-wiċċ jirriżulta f'agglomerazzjoni (caking). Jekk jiġri dan, ħawwad b'mod vigoruż il-kunjett biex terġa' tholl l-agglomerat (cake).
4. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Trecondi li fih 1 g treosulfan f'20 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imsaħħna minn qabel (sa massimu ta' 30°C) billi thawwad. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Trecondi li fih 5 g treosulfan f'100 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imsaħħna minn qabel (sa massimu ta' 30°C) billi thawwad.

Għat-thejjija tas-soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) jistgħu jithalltu volumi ekwivalenti ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) u ilma għall-injezzjonijiet.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha 50 mg ta' treosulfan f'kull mL u tidher bħala soluzzjoni ċara u bla kulur. Soluzzjonijiet li juru kwalunkwe sinjal ta' preċipitazzjoni m'għandhomx jintużaw.

Treosulfan għandu potenzjal mutaġeniku u karċinogeniku. Il-fdalijiet tal-prodott mediċinali, kif ukoll il-materjali kollha li ntużaw għar-rikostituzzjoni u l-ġhoti għandhom jinqerdu skont il-proċeduri standard applikabbli għal aġenti antineoplastici, b'osservazzjoni tal-liġijiet attwali relatati mar-rimi ta' skart perikoluż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Germanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Gunju 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 05 Jannar 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Treosulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 g ta' treosulfan.
Kull kunjett fih 5 g ta' treosulfan.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fih 50 mg ta' treosulfan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.
1 g
5 g

1 kunjett
5 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Iridu jiġu osservati l-linji gwida għar-rimi sigur ta' agenti antineoplastiċi.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-kunjett

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Treosulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 g ta' treosulfan.
Kull kunjett fih 5 g ta' treosulfan.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fih 50 mg ta' treosulfan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

1 g
5 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni Treosulfan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Trecondi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Trecondi
3. Kif għandek tuża Trecondi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Trecondi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Trecondi u għalxiex jintuża

Trecondi fih is-sustanza attiva treosulfan, li tappartjeni għal grupp ta' medicini msejja agenti alkilanti. Treosulfan jintuża biex jipprepara lill-pazjenti għal trapjant tal-mudullun (trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici). Treosulfan jeqred iċ-ċelluli tal-mudullun u jippermetti t-trapjant ta' ċelluli tal-mudullun godda li jwasslu għall-produzzjoni ta' ċelluli tad-demm b'saħħithom.

Trecondi jintuża bħala **trattament qabel trapjant ta' ċelluli staminali tad-demm** fl-adulti u fl-adolexxenti u tfal li jkollhom aktar minn xahar bil-kanċer u disturbu mhux kanċerużi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Trecondi

M'għandekx tingħata Trecondi

- jekk inti allergiku għal treosulfan,
- jekk tbat minn infezzjoni attiva mhux ikkontrollata,
- jekk tbat minn mard sever tal-qalb, tal-pulmun, tal-fwied jew tal-kliwi,
- jekk tbat minn disturb ereditarju tat-tiswija tad-DNA, kundizzjoni li tnaqqas il-kapaċità li jissewwa d-DNA (li jgħorri l-informazzjoni ġenetika tiegħek),
- jekk inti tqila, jew jekk taħseb li tista' tkun tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Trecondi huwa medicina li toqtol iċ-ċelluli (ċitotossika) li tintuża biex tnaqqas l-ammont ta' ċelluli tad-demm. Fid-doża rakkomandata, dan huwa l-effett mixtieq. Matul it-trattament se jsirulek testijiet tad-demm b'mod regolari biex jiċċekkjaw li l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek ma jkunx wisq baxx.

Sabiex jiġu evitati u ttrattati l-infezzjonijiet, se tingħata medicini, bħal antibijotiċi, antifungali jew antivirali.

Trecondi jista' jżid ir-riskju li jkollok kanċer ieħor fil-futur.

Peress li infjammazzjoni tal-mukuża orali hija effett sekondarju komuni ta' din il-medicina, għandek toqgħod attent li żżomm iġjene tal-ħalq tajba. Miżuri preventivi bħall-użu ta' prodotti għall-ħasil tal-ħalq (eż. b'barrier protectants, antimikrobjali) jew l-applikazzjoni tas-silġ fil-kavità orali (tnaqqas il-fluss tad-demm għall-mukuża orali u tnaqqas l-ammont ta' treosulfan li jilhaq iċ-ċellula) huwa rakkomandat.

M'għandekx tirċievi tilqim tat-tip ħaj matul it-trattament bi treosulfan.

Trecondi jista' jikkawża sintomi tal-menopawża (nuqqas ta' menstrwazzjoni (periods)).

Tfal u adolexxenti

Aċċessjonijiet (puplesiji) jistgħu jsejnhu rari ħafna fi trabi ta' inqas minn 4 xhur età. Tfal iżgħar minn sena jista' jkollhom effetti sekondarji aktar severi li jaffettwaw in-nifs minn tfal akbar. It-tifel/tifla tiegħek se jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' effetti sekondarji li jaffettwaw in-nervituri u għal problemi bin-nifs.

Raxx ikkawżat minn ħrieqi bil-ponot taż-żona madwar l-anus (perianali) tista' ssejnh fit-trabi, tfal li għadhom kemm telqu jimxu u tfal li jilbsu l-ħrieqi għax treosulfan eliminat mal-awrina jista' jagħmel ħsara lill-ġilda. Għalhekk, il-ħrieqi għandhom jinbidlu ta' spiss matul is-6-8 sigħat wara kull doża ta' din il-medicina.

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu ta' treosulfan fi tfal li għandhom inqas minn xahar.

Medicini ohra u Trecondi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra, inklużi medicini miksaba mingħajr riċetta.

Tqala, treddiġ u fertilità

M'għandekx tohrög tqila matul it-trattament b' din il-medicina u sa 6 xhur wara t-trattament. Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jew int jew is-sieheb/sieħba tiegħek tkunu qed tirċievu din il-medicina.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tirċievi din il-medicina.

Għandek twaqqaf it-treddiġ qabel tibda t-trattament b' din il-medicina.

Jekk inti raġel li qed tingħata trattament b' din il-medicina, m'għandekx ittaqqal mara matul u sa 6 xhur wara t-trattament.

Din il-medicina tista' tagħmlek infertili u jista' jkun li ma jkunx possibbli li tinqabad tqila wara t-trattament biha. Jekk inti mħassba dwar il-possibbiltà li jkollok tfal, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament. L-irġiel għandhom jieħdu parir dwar il-possibbiltà tal-preservazzjoni tal-isperma qabel jibdew it-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' tikkawża dardir, rimettar u sturdament li jistgħu jnaqqas il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni. Jekk tkun affettwat/a, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif għandek tuża Trecondi

Użu fl-adulti

Din il-medicina tintuża flimkien ma' fludarabine.

Id-doża rakkomandata hija 10–14 g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (ikkalkulata permezz tat-tul u l-piż tiegħek).

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Din il-medicina tintuża flimkien ma' fludarabine u fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ma' thiotepa wkoll. Id-doża rakkomandata hi ta' 10–14 g/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem.

Kif jingħata Trecondi

Din il-medicina se tingħatalek mit-tabib tiegħek. Din tingħata permezz ta' drip (infużjoni) ġo vina fuq tul ta' sagħtejn għal 3 ijiem qabel infużjoni ta' ċelluli staminali tad-demm.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

L-aktar effetti sekondarji serji tat-terapija b'treosulfan jew il-proċedura tat-trapjant jinkludu:

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm li huwa l-effett intenzjonat tal-medicina biex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek (il-pazjenti kollha: komuni ħafna)
- infezzjonijiet ikkawżati minn batterji, viruses u fungi (adulti: komuni; tfal u adolessenti: komuni ħafna)
- imblukkar ta' vina għal gol-fwied (adulti: mhux komuni; tfal u adolessenti: mhux magħruf)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite) (adulti: mhux komuni)

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd tad-demm u l-enzimi tal-fwied tiegħek b'mod regolari biex isib u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

Adulti

Lista tal-effetti sekondarji l-oħrajn kollha tidher hawn taħt skont kemm huma komuni.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm bojod bid-deni (newtropenija bid-deni)
- infjammazzjoni tal-kisja ta' diversi partijiet tal-ġisem, speċjalment fil-ħalq (li tista' tikkawża ulċeri), dijarea, dardir, rimettar
- gheja
- zieda fil-livell ta' bilirubina fid-demm (pigment tal-fwied, ħafna drabi sinjal ta' problemi fil-fwied)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fil-fluss tad-demm (sepsis)
- reazzjonijiet allergiċi
- tnaqqis fl-aptit
- problemi biex torqod (insomnja)
- uġiġħ ta' ras, sturdament
- tibdiliet u anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb (it-tahbit tal-qalb ikun irregolari, mgħaġġel wisq jew bil-mod wisq)
- pressjoni għolja jew baxxa, fwawar
- diffikultà biex tiehu nifs, tinfaġar
- uġiġħ fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku, stonku mqalleb, uġiġħ ta' żaqq (uġiġħ addominali), stitikezza, diffikultà biex tibra', uġiġħ fl-esofagu jew fl-istonku
- tip ta' raxx b'nefhiġħ ħomor ċatti jew imqabbża fuq il-ġilda (raxx bi tbajja' u nfafet), tikek ħomor fuq il-ġilda (purpura), ħmura tal-ġilda (eritema), sindrome tal-idejn u s-saqajn (il-pali tal-idejn jew il-qigħan tas-saqajn inemnmu, titlef is-sensazzjoni fihom, jintefħu b'mod li jwegġa', jew jihmaru), ħakk, telf tax-xagħar
- uġiġħ fid-dirġajn u r-riġlejn, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fil-gogi
- tnaqqis f'daqqa tal-funzjoni tal-kliewi, demm fl-awrina

- iżżomm il-fluwidi fil-ġisem li tikkawża f'nefha (edema), deni, tertir
- zieda fl-enzimi tal-fwied, zieda fil-proteina C-reattiva (markatur ta' infjammazzjoni fil-ġisem), zieda fil-piż, telf ta' piż

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- kontroll mhux normali tal-livell ta' zokkor fid-demm inkluż livell għoli jew baxx ta' zokkor fid-demm
- konfużjoni
- tnixxija ta' demm fil-moħħ, problemi fin-nervituri fid-dirgħajn u r-riġlejn b'sintomi bħal telf ta' sensazzjoni, tnaqqis jew zieda fis-sensittività, tmemnim, jikwu bl-uġiġħ (newropatija sensorjali periferali)
- sensazzjoni li kollox qed idur bik (mejt)
- tbengil
- fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni plewrali), infjammazzjoni tal-gerżuma, infjammazzjoni ta' jew uġiġħ fil-laringi (larynx, jew voice box), sulluzzu
- tnixxija ta' demm fil-ħalq, thossok minfuħ, ħalq xott
- tip ta' raxx b'tikek ħomor u kultant żoni vjola jew bl-infafet fiċ-ċentru (eritema multiforme), akne, raxx, ġilda xotta
- uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fl-apparat tal-awrina
- uġiġħ fis-sider mhux relatat ma' problemi tal-qalb, uġiġħ
- zieda fil-livell ta' alkaline phosphatase fid-demm (it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal dan)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja wara infezzjoni fil-fluss tad-demm (xokk settiku)
- kanċer differenti kkawżat minn trattament kimoterapewtiku (tumur malinn sekondarju)
- zieda fl-aċidità fid-demm
- funzjoni anormali tal-moħħ (enċefalopatija), movimenti minħabba nuqqas ta' kwiet, ripetittivi jew mhux volontarji u titkellem tgħaġġel (disturb ekstrapiramidali), thossok ħażin, sensazzjoni ta' tmemnim, tingiż jew nuqqas ta' sensazzjoni (parestesija)
- għajnejn xotti
- il-qalb ma tippumpjax biżżejjed demm għall-bżonnijiet tal-ġisem (insuffiċjenza tal-qalb), attakk tal-qalb, fluwidu fil-borża madwar il-qalb (effużjoni perikardjali)
- imblukkar ta' vina/arterja (emboliżmu)
- uġiġħ fil-gerżuma, tinħanaq, sogħla
- tnixxija tad-demm gastrointestinali, infjammazzjoni tal-musrana l-kbira, infjammazzjoni tal-esofagu (gerżuma tal-ikel), infjammazzjoni tal-anus
- ħsara fil-fwied ikkawżata minn mediċini, tkabbir tal-fwied
- infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite), mewt ta' tessuti tal-ġilda, ulċera tal-ġilda, pigmentazzjoni kulur il-bronż fil-ġilda
- insuffiċjenza tal-kliewi, infjammazzjoni tal-borża tal-awrina flimkien ma' fsada (ċistite emorraġika), uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (disurja)
- zieda fil-livell ta' lactate dehydrogenase fid-demm (sustanza li tindika ħsara fit-tessuti jew ċellulari)

Tfal u adolexxenti

Lista tal-effetti sekondarji l-oħrajn kollha tidher hawn taħt skont kemm huma komuni.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- infjammazzjoni tal-mukuża speċjalment fil-ħalq (b'ulċeri), dijarea, dardir, rimettar, uġiġħ addominali
- ħsara fil-fwied
- ħakk, telf ta' xagħar
- deni

- zieda fil-livell ta' enzima tal-fwied (ALT) fid-demm

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġh ta' ras
- uġiġh fil-gerżuma, tinfaġar
- diffikultà biex tibra', infjammazzjoni tal-anus, uġiġh fil-ħalq
- ħmura u tqaxxir tal-biċċa l-kbira tal-ġilda tal-ġisem (dermatite bil-qxur), tip ta' raxx b'nefħiet ħomor ċatti jew imqabbża fuq il-ġilda (raxx bi tbajja' u nfafet), raxx, ħmura tal-ġilda (eritema), ħorriqija, uġiġh fil-ġilda, pigmentazzjoni kulur il-bronż fil-ġilda
- tkexxix ta' bard
- zieda fil-livell ta' enzima tal-fwied (ALT) u ta' bilirubina fid-demm (pigment [kulur] tal-fwied, ħafna drabi sinjal ta' problemi fil-fwied), zieda fil-proteina C-reattiva (markatur ta' infjammazzjoni fil-ġisem)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- kanċer differenti kkawżat minn trattament kimoterapewtiku (tumur malinn sekondarju)
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli tad-demm bojod bid-deni (newtropenija bid-deni)
- inqas aċidu min-normal fid-demm (alkalozi), livell anormali ta' elettroliti fid-demm, tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-demm, tnaqqis fl-aptit
- aċċessjoni, sensazzjoni ta' tnemnim, tingiż jew nuqqas ta' sensazzjoni (parestesija)
- tnixxija ta' demm fl-ġhajn, ġhajnejn xotti
- tnixxija ta' fluwidu mill-kapillari (vini tad-demm żgħar), pressjoni għolja, pressjoni baxxa
- tnaqqis fil-provvista tal-ossiġnu għal partijiet tal-ġisem (ipossija), sogħla
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira, stonku mqalleb, infjammazzjoni tal-kisja tar-rektum, uġiġh fil-ħanek, uġiġh fl-esofagu, stitikezza
- tkabbir fil-fwied
- ulċera tal-ġilda, tip ta' raxx b'tikek ħomor u kultant żoni vjola jew bl-infafet fiċ-ċentru (eritema multiforme), kundizzjoni tal-ġilda b'infafet mimlija bil-fluwidu (dermatite bl-imsiemer), akne, sindrome tal-idejn u s-saqajn (il-pali tal-idejn jew il-qighan tas-saqajn inemnm, titlef is-sensazzjoni fihom, jintefħu b'mod li jwegġa', jew jiħmaru), raxx minn ħrieqi b'ulċerazzjoni taż-żona madwar l-anus
- uġiġh fid-dirġajn jew fir-riġlejn
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite), demm fl-awrina
- ħmura tal-ġilda tal-iscrotum, uġiġh fil-pene
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tessut li tikkawża nefha fil-wiċċ, għeja, uġiġh
- zieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied fid-demm (gamma-glutamyl transferase)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Trecondi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-medicina, ara l-informazzjoni t'hawn taht għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Trecondi

Is-sustanza attiva hi treosulfan. Din il-medicina ma fiha l-ebda sustanza oħra.

Trecondi 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett tat-trab fih 1 g ta' treosulfan.

Trecondi 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett tat-trab fih 5 g ta' treosulfan.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL tas-soluzzjoni jkun fih 50 mg ta' treosulfan.

Kif jidher Trecondi u l-kontenut tal-pakkett

Trab kristalizzat abjad f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju.

Trecondi hu disponibbli f'pakketti li fihom 1 jew 5 kunjetti (ħġieġ ta' tip I).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Email: contact@medac.de

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' <{XX/SSSS}> <{xahar SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Bhas-sustanzi ċitotossiċi kollha, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet xierqa waqt l-immaniġġjar ta' treosulfan.

Il-prodott medicinali għandu jiġi rikostitwit minn staff imharreġ. Meta tmiss treosulfan, il-ġbid man-nifs u l-kuntatt mal-ġilda jew il-kuntatt ma' membrani mukużi għandu jiġi evitat (l-użu ta' ingwanti protettivi adegwati li jintremew wara l-użu, goggles, ġagaga u maskra huwa rakkomandat). Partijiet tal-ġisem ikkontaminati għandhom jiġu mlaħalha b'ilma u sapun bir-reqqa, l-għajnejn għandhom jiġu mlaħalha b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Jekk hu possibbli hu rakkomandat li taħdem fuq bank tax-xogħol tas-sigurtà speċjali, mgħammar bi fluss laminari, b'fojl li jintrema wara l-użu, li ma jgħaddux likwidi minnu u li jassorbi. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet u attenzjoni

adegwata fir-rimi ta' oġġetti (siringi, labar, eċċ.) użati biex jiġu rikostitwiti prodotti mediċinali ċitotossiċi. Uża fittings tat-tip Luer-lock fuq is-siringi u s-settijiet kollha. Labar b'kalibru kbir huma rakkomandati biex tiġi mminimizzata l-pessjoni u l-formazzjoni possibbli ta' aerosols. Dawn tal-aħħar jistgħu jitnaqqsu ukoll bl-użu ta' labra ta' vventjar (venting needle). Nisa tqal għandhom jiġu esklużi milli jmissu mediċini ċitotossiċi.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni ta' treosulfan:

1. Treosulfan huwa rikostitwit fil-kontenitur tal-ħġieġ oriġinali tiegħu. Soluzzjonijiet rikostitwiti ta' treosulfan jistgħu jiġi kkombinati f'kunjett tal-ħġieġ akbar, borża tal-PVC jew borża tal-PE.
2. Biex tevita problemi ta' solubbiltà, saħħan is-solvent, is-soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), għal 25°C–30°C (mhux aktar), pereżempju permezz ta' banjumarija.
3. Nehhi t-trab ta' treosulfan b'attenzjoni mill-wiċċ ta' ġewwa tal-kunjett billi thawwad. Din il-proċedura hija importanti ħafna, għax it-tixrib tat-trab li jehel mal-wiċċ jirriżulta f'agglomerazzjoni (caking). Jekk jiġri dan, ħawwad b'mod vigoruż il-kunjett biex terġa' tholl l-agglomerat (cake).
4. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Trecondi li fih 1 g treosulfan f'20 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imsaħħna minn qabel (sa massimu ta' 30°C) billi thawwad. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Trecondi li fih 5 g treosulfan f'100 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imsaħħna minn qabel (sa massimu ta' 30°C) billi thawwad.

Għat-thejjija tas-soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) jistgħu jithalltu volumi ekwivalenti ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) u ilma għall-injezzjonijiet.

Soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha 50 mg ta' treosulfan f'kull mL u tidher bħala soluzzjoni ċara u bla kulur. Soluzzjonijiet li juru kwalunkwe sinjal ta' preċipitazzjoni m'għandhomx jintużaw.

Wara r-rikostituzzjon b'soluzzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), l-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 3 ijiem f'temperatura ta' 25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, ħlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà tal-utent. Tahżinx is-soluzzjoni rikostitwita fi friġġ (2°C–8°C) għax dan jista' jikkawża preċipitazzjoni.

Treosulfan għandu potenzjal mutageniku u karċinogeniku. Il-fdalijiet tal-prodott mediċinali, kif ukoll il-materjali kollha li ntuzaw għar-rikostituzzjoni u l-għoti għandhom jinqerdu skont il-proċeduri standard applikabbli għal aġenti antineoplastiċi, b'osservazzjoni tal-liġijiet attwali relatati mar-rimi ta' skart perikoluż.