

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 5 g treosulfanu.

Po rekonstytucji przeprowadzonej zgodnie z punktem 6.6, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg treosulfanu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Treosulfan w skojarzeniu z fludarabiną jest wskazany do stosowania w ramach leczenia kondycjonującego przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku powyżej jednego miesiąca z nowotworami złośliwymi i chorobami niezłośliwymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie treosulfanu powinien nadzorować lekarz doświadczony w prowadzeniu leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT.

Dawkowanie

Dorośli z nowotworem złośliwym

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną.

Zalecana dawka i schemat podawania to:

- Treosulfan w dawce 10 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -4, -3, -2) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 30 g/m².
- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -6, -5, -4, -3, -2) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną w dniach -4, -3, -2 (schemat FT₁₀).

Dorośli z chorobą niezłośliwą

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną, z dodatkiem tiotepy lub bez tiotepy.

Zalecana dawka i schemat podawania to:

- Treosulfan w dawce 14 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -6, -5, -4) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 42 g/m².
- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -7, -6, -5, -4, -3) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną w dniach -6, -5, -4 (schemat FT₁₄).
- Tiotepa w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę podawana w dwóch infuzjach dożylnych przez 2–4 godzin w dniu -2 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca i młodzież

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną, z dodatkiem tiotepy (schemat intensywnego leczenia — FT_{10–14}TT) lub bez tiotepy (schemat FT_{10–14}).

Zalecana dawka i schemat podawania to:

- Treosulfan w dawce 10–14 g/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -6, -5, -4) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 30–42 g/m².
Dawkę treosulfanu należy dostosować do powierzchni ciała pacjenta w następujący sposób (patrz punkt 5.2):

Powierzchnia ciała (m²)	Dawka treosulfanu (g/m²)
<0,4	10,0
≥0,4 do <0,9	12,0
≥0,9	14,0

- Fludarabina w dawce 30 mg/m² pc. na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez 0,5 godziny, przez pięć kolejnych dni (dni -7, -6, -5, -4, -3) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka fludarabiny wynosi 150 mg/m².
- Treosulfan należy podawać przed fludarabiną.
- Tiotepa (schemat intensywnego leczenia 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę), podawana w dwóch infuzjach dożylnych przez 2–4 godzin w dniu -2 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności treosulfanu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w żadnej podgrupie pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności, ale treosulfan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Treosulfan jest przeznaczony do podania dożylnego w dwugodzinnej infuzji.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Pracując z treosulfanem, należy unikać wdychania oparów oraz kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Kobiety w ciąży powinny być wykluczone z prac związanych z lekami cytotoksycznymi.

Podanie dożylnie należy przeprowadzić z zastosowaniem bezpiecznej techniki, aby uniknąć wynaczynienia (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną
- Aktywna niekontrolowana choroba zakaźna
- Ciężkie współistniejące zaburzenia czynności serca, płuc, wątroby i nerek
- Niedokrwistość Fanconiego i inne zaburzenia naprawy pęknięć nici DNA
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Podanie żywej szczepionki

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Głęboka mielosupresja z pancytopenią to pożądaný efekt terapeutyczny leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie, występujący u wszystkich pacjentów. Dlatego zaleca się częste monitorowanie parametrów morfologii krwi do momentu, aż stan układu krwiotwórczego powróci do normy.

W okresach ciężkiej neutropenii (mediana czasu trwania epizodu neutropenicznego wynosi 14–17,5 dnia u dorosłych oraz 20–22 dni u dzieci i młodzieży) ryzyko zakażenia jest zwiększone. Należy więc rozważyć profilaktyczne lub empiryczne leczenie przeciwzakaźne (przeciw zakażeniom bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym). Czynniki wzrostu (G-CSF, GM-CSF), preparaty płytek krwi i (lub) krwinek czerwonych należy podawać zgodnie ze wskazaniami.

Wtórne nowotwory złośliwe

Wtórne nowotwory złośliwe to dobrze znane powikłania u osób o długim czasie przeżycia po alloHSCT. Nie wiadomo, jak bardzo treosulfan przyczynia się do ich powstawania. Należy objaśnić pacjentowi możliwość wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego. Na podstawie danych z badań u ludzi treosulfan został zaklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) jako substancja rakotwórcza dla człowieka.

Zapalenie błon śluzowych

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym przypadki o wysokim stopniu ciężkości) to bardzo częste działanie niepożądane opartego na treosulfanie leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT (patrz punkt 4.8). Zaleca się stosowanie profilaktyki zapalenia błon śluzowych (np. miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych, ochronnych środków barierowych, lodu i odpowiedniej higieny jamy ustnej).

Szczepionki

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje.

Płodność

Treosulfan może zaburzać płodność. Dlatego też mężczyznom leczonym treosulfanem zaleca się, aby nie planowali płodzenia dziecka w czasie leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu

oraz aby uzyskali poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed leczeniem ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia treosulfanem. Zahamowanie czynności jajników i brak miesiączek z objawami menopauzy często występują u pacjentek w wieku przedmenopauzalnym (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Napady drgawkowe

Zgłaszano pojedyncze przypadki napadów drgawkowych u niemowląt (w wieku ≤ 4 miesięcy) z pierwotnymi niedoborami odporności po leczeniu kondycjonującym treosulfanem w skojarzeniu z fludarabiną lub cyklofosfamidem. Dlatego niemowlęta w wieku ≤ 4 miesięcy należy monitorować, czy nie występują u nich neurologiczne działania niepożądane. Chociaż nie można udowodnić, że to treosulfan był przyczyną tych działań niepożądanych, można rozważyć profilaktyczne stosowanie klonazepamu u dzieci poniżej 1. roku życia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaobserwowano istotny związek między wiekiem a toksycznym wpływem na układ oddechowy u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu kondycjonującemu opartemu na treosulfanie. U dzieci w wieku poniżej jednego roku (głównie z chorobami niezłośliwymi, zwłaszcza niedoborami odporności) występowało więcej przypadków toksycznego wpływu na układ oddechowy stopnia III/IV, prawdopodobnie z powodu zakażeń płuc istniejących przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.

Pieluszkowe zapalenie skóry

U małych dzieci może wystąpić pieluszkowe zapalenie skóry ze względu na wydalanie treosulfanu w moczu. Dlatego przez 6–8 godzin po każdej infuzji treosulfanu należy często zmieniać pieluchy.

Wynacznienie

Treosulfan jest uważany za substancję drażniącą. Podanie dożylnie należy przeprowadzić z zastosowaniem bezpiecznej techniki. Jeśli podejrzewa się wynacznienie, należy wdrożyć ogólne środki bezpieczeństwa. Nie wykazano, by zalecane były jakiegokolwiek specjalne środki ostrożności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji treosulfanu w przypadku stosowania chemioterapii wysokodawkowej.

Szczegółowe badania *in vitro* nie wykluczyły całkowicie potencjalnych interakcji między dużym stężeniem treosulfanu w osoczu a substratami CYP3A4, CYP2C19 lub glikoproteiny P (P-gp). Oparte na fizjologii modelowanie farmakokinetyczne przewidywało słabą (współczynnik AUC $\geq 1,25$ i < 2) do umiarkowanej (współczynnik AUC ≥ 2 i < 5) interakcję dla CYP3A4, słabą interakcję dla CYP2C19 oraz nieistotną (współczynnik AUC $< 1,25$) interakcję dla P-gp. Dlatego w czasie leczenia treosulfanem nie należy stosować produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny) będących substratami CYP3A4 lub CYP2C19.

Biorąc pod uwagę ogólny czas leczenia i odpowiednie właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. okres półtrwania), potencjał interakcji można zmniejszyć do „braku interakcji” (współczynnik AUC $< 1,25$), jeśli wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze są podawane 2 godziny przed lub 8 godzin po 2-godzinnej infuzji dożylniej treosulfanu.

Wpływ treosulfanu na farmakokinetykę fludarabiny nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno aktywni seksualnie mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania treosulfanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Treosulfan jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy treosulfan przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia treosulfanem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Treosulfan może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 4.4). Mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Podobnie jak w przypadku innych alkilujących leków kondycjonujących, treosulfan może powodować zahamowanie czynności jajników i brak miesiączek z objawami menopauzy u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Treosulfan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane treosulfanu, takie jak nudności, wymioty i zawroty głowy, mogą wpływać na te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głęboka mielosupresja/pancytopenia to pożądaný efekt terapeutyczny leczenia kondycjonującego i występuje ona u wszystkich pacjentów. Parametry morfologii krwi zwykle wracają do normy po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (u dorosłych/dzieci i młodzieży) po opartym na treosulfanie leczeniu kondycjonującym poprzedzającym alloHSCT należą: zakażenia ogółem (10,1%/11,6%), zaburzenia żołądka i jelit (nudności [38,0%/26,4%], zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [36,4%/66,1%], wymioty [22,5%/42,1%], biegunka [14,4%/33,1%], ból brzucha [9,6%/17,4%]), zmęczenie (14,4%/1,7%), hepatotoksyczność (0,3%/26,4%), gorączka neutropeniczna (10,1%/1,7%), zmniejszenie apetytu (8,0%/0,8%), wysypka plamisto-grudkowa (5,2%/7,4%), świąd (2,8%/10,7%), łysienie (1,5%/9,9%), gorączka (4,1%/13,2%), obrzęk (6,2%/0,8%), wysypka (0,7%/5,8%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT [4,9%/10,7%]), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT [4,1%/6,6%]) i stężenia bilirubiny (17,1%/6,6%).

Dorośli

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli pochodzi z 5 badań klinicznych (z udziałem łącznie 613 pacjentów), w których oceniano stosowanie treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną jako leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT u dorosłych pacjentów. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m² pc. przez 3 kolejne dni.

Poniższe działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane pogrupowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Często Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), posocznica ^a Częstość nieznana Wstrząs septyczny ^c	Często Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), posocznica ^a Częstość nieznana Wstrząs septyczny ^c
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Częstość nieznana Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	Częstość nieznana Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna	Bardzo często Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Zmniejszenie apetytu Niezbyt często Nieprawidłowa tolerancja glukozy, w tym hiperglikemia i hipoglikemia Częstość nieznana Kwasica ^b	Często Zmniejszenie apetytu Niezbyt często Nieprawidłowa tolerancja glukozy, w tym hiperglikemia i hipoglikemia Częstość nieznana Kwasica ^b
Zaburzenia psychiczne	Często Bezsennność Niezbyt często Stan splątania	Częstość nieznana Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często Ból głowy, zawroty głowy Niezbyt często Krwotok śródczaszkowy, obwodowa neuropatia czuciowa Częstość nieznana Encefalopatia, zaburzenia pozapiramidowe, omdlenia, parestezje	Niezbyt często Ból głowy Częstość nieznana Encefalopatia, krwotok śródczaszkowy, omdlenia, obwodowa neuropatia czuciowa

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia oka	Częstość nieznana Zespół suchego oka	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często Zawroty głowy	
Zaburzenia serca*	Często Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków, arytmia zatokowa) Częstość nieznana Zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy	Niezbyt często Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków, arytmia zatokowa) Częstość nieznana Zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, napadowe zaczerwienienie skóry Niezbyt często Krwiak Częstość nieznana Zatorowość	Niezbyt często Nadciśnienie tętnicze Częstość nieznana Zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Duszność, krwawienie z nosa Niezbyt często Zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła lub krtani, ból jamy ustnej i gardła, czkawka Częstość nieznana Ból krtani, kaszel, zaburzenia głosu	Niezbyt często Duszność Częstość nieznana Zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit*	Bardzo często Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty Często Ból w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność, zaparcia, zaburzenia połykania, ból brzucha, ból przełyku lub żołądka i jelit Niezbyt często Krwotok w jamie ustnej, rozdęcie jamy brzusznej, suchość w jamie ustnej Częstość nieznana Krwotok z żołądka, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, zapalenie odbytu	Często Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, ból brzucha Niezbyt często Wymioty, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, ból przełyku lub żołądka i jelit Częstość nieznana Krwotok z żołądka lub jamy ustnej, neutropeniczne zapalenie okrężnicy

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Niezbyt często Choroba żylna-okluzyjna wątroby Częstość nieznana Hepatotoksyczność, hepatomegalia	Częstość nieznana Choroba żylna-okluzyjna wątroby, hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, świąd, łysienie Niezbyt często Rumień wielopostaciowy, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, suchość skóry Częstość nieznana Martwica lub owrzodzenie skóry, zapalenie skóry, przebarwienia skóry ^d	Niezbyt często Wysypka plamisto-grudkowa Częstość nieznana Martwica skóry, plamica, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból stawów Niezbyt często Ból mięśni	Częstość nieznana Ból kończyny, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Ostra niewydolność nerek, krwimocz Niezbyt często Ból dróg moczowych Częstość nieznana Niewydolność nerek, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego ^c , bolesne oddawanie moczu	Niezbyt często Ostra niewydolność nerek Częstość nieznana Krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Stany osłabienia (zmęczenie, osłabienie, letarg) Często Obrzęk, gorączka ^e , dreszcze Niezbyt często Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból	Często Zmęczenie Częstość nieznana Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, gorączka ^e

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Często Zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększona aktywność γ-GT, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, spadek masy ciała, wzrost masy ciała Niezbyt często Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi Częstość nieznana Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>, LDH) we krwi	Często Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększona aktywność γ-GT Niezbyt często Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Częstość nieznana Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi

* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

- ^a Klinicznie lub mikrobiologiczne udokumentowane zakażenie z neutropenią stopnia 3. lub 4. (bezwzględna liczba neutrofilów [ang. *absolute neutrophil count*, ANC] $< 1,0 \times 10^9/l$) i posocznica.
- ^b Kwasica może być konsekwencją uwolnienia kwasu metanosulfonowego w wyniku aktywacji/rozszczenia treosulfanu w osoczu.
- ^c Opisy przypadków (>2) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie uzyskane z innych źródeł.
- ^d Brązowe zabarwienie.
- ^e Gorączka przy braku neutropenii definiowanej jako ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia ogółem

Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 10,1% (62/613). Obejmuje to częstość występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (50/613; 8,1%) oraz posocznicy ogółem (12/613; 2%). Najczęstszym rodzajem zakażenia było zakażenie płuc (10/62 [16,1%]). Do patogenów wywołujących zakażenia należały: bakterie (np. z rodzaju *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), wirusy (np. wirus cytomegalii [ang. *cytomegalovirus*, CMV], wirus Epsteina-Barr [ang. *Epstein-Barr virus*, EBV]) oraz grzyby (np. z rodzaju *Candida*). Posocznica ogółem obejmuje posocznicę (9/613; 1,5%), posocznicę gronkowcową (2/613; 0,3%) i posocznicę enterokokową (1/613; 0,2%). Częstość występowania zakażeń była najmniejsza u pacjentów leczonych treosulfanem w dawce 10 g/m² pc. na dobę od dnia -4 do dnia -2 (8,1%).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U jednego z 613 dorosłych pacjentów (0,2%) wystąpił wtórny nowotwór złośliwy (rak sutka). Inni badacze zgłosili kilka dodatkowych przypadków wtórnych nowotworów złośliwych po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Po długotrwałym leczeniu z zastosowaniem konwencjonalnych dawek doustnych treosulfanu u pacjentów z guzami litymi zaobserwowano ostrą białaczkę szpikową u 1,4% z 553 pacjentów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zaburzenia krwi zaobserwowano u 62 z 613 dorosłych pacjentów (10,1%). Najczęstszym działaniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (10,1%). Najmniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m² na dobę od dnia -4 do dnia -2 (4,4%). Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 14 (12, 20) dni w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 10 g/m² oraz 17,5 (14, 21) dnia w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 14 g/m².

Zaburzenia serca

Zaburzenia serca zaobserwowano u 21 pacjentów (3,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków (1,0%), częstoskurcz zatokowy (0,8%), częstoskurcz nadkomorowy (0,3%) oraz dodatkowe skurcze komorowe (0,3%). Zaobserwowano pojedyncze przypadki zatrzymania akcji serca, niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego. Najmniejszą częstość występowania zaburzeń serca obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m² na dobę od dnia -4 do dnia -2 (2,6%).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zaobserwowano u 379 pacjentów (61,8%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (38,0%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (36,4%), wymioty (22,5%), biegunka (14,4%) oraz ból brzucha (9,6%). Najmniejszą częstość występowania tych działań niepożądanych obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m² pc. na dobę od dnia -4 do dnia -2 (odpowiednio 21,5%, 32,2%, 14,8%, 5,9% i 6,7%).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ogólna częstość występowania choroby żylno-okluzyjnej wątroby wynosiła 0,8% (5/613). Chorobę żylno-okluzyjną wątroby obserwowano tylko w przypadku schematu dawkowania 14 g/m² pc. treosulfanu na dobę. Żaden z przypadków nie prowadził do zgonu ani nie stanowił zagrożenia dla życia.

Dzieci i młodzież

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z dwóch badań klinicznych (z udziałem łącznie 121 pacjentów: mediana wieku 7 lat [zakres: 0–17 lat]), w których podawano treosulfan w skojarzeniu z fludarabiną (i w większości przypadków dodatkowo z tiotepą) jako leczenie kondycjonujące poprzedzające alloHSCT dzieciom i młodzieży z nowotworami złośliwymi i chorobami niezłośliwymi. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m² pc. przez trzy kolejne dni.

Poniższe działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane pogrupowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)	Często Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Częstość nieznana Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem ^a	Częstość nieznana Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często Mielosupresja, pancytopenia Częstość nieznana Gorączka neutropeniczna	Bardzo często Mielosupresja, pancytopenia Częstość nieznana Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana Zasadowica, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipomagnezemia, zmniejszenie apetytu	Częstość nieznana Zasadowica
Zaburzenia układu nerwowego*	Często Ból głowy Częstość nieznana Napady drgawkowe, parestezje	Częstość nieznana Parestezje
Zaburzenia oka	Częstość nieznana Krwotok spojówkowy, zespół suchego oka	
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana Zespół przesłaniania włósniczek, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Częstość nieznana Zespół przesłaniania włósniczek, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Ból jamy ustnej i gardła, krwawienie z nosa Częstość nieznana Hipoksja, kaszel	Częstość nieznana Hipoksja
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha Często Zaburzenia połykania, zapalenie odbytu, ból w jamie ustnej Częstość nieznana Neutropeniczne zapalenie okrężnicy, niestrawność, zapalenie odbytnicy, ból dziąseł, ból przełyku, zaparcia	Bardzo często Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych Często Zaburzenia połykania, biegunka, nudności, wymioty Częstość nieznana Neutropeniczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, ból przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Hepatotoksyczność Częstość nieznana Choroba żylno-okluzyjna wątroby, hepatomegalia	

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane, częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia, częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Świąd, łysienie Często Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka, rumień, pokrzywka, ból skóry, przebarwienia skóry^b Częstość nieznana Owrzodzenie skóry, rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pieluszkowe zapalenie skóry^a	Często Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa Częstość nieznana Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana Ból kończyny	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, krwimocz	Częstość nieznana Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana Rumień moszny, ból prącia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Gorączka^c Często Dreszcze Częstość nieznana Obrzęk twarzy, zmęczenie, ból	
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększona aktywność AlAT Często Zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Częstość nieznana Zwiększona aktywność γ-GT	Często Zwiększona aktywność AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Częstość nieznana Zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność γ-GT, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego

* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

^a Opisy przypadków (>1) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie uzyskane z innych źródeł.

^b Brązowe zabarwienie.

^c Gorączka przy braku neutropenii definiowanej jako $ANC < 1,0 \times 10^9/l$.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń u 121 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosiła 11,6% (14/121), była więc porównywalna z częstością obserwowaną u dorosłych. Stwierdzono większą częstość występowania w grupie młodzieży w wieku 12–17 lat (6/39 [15,4%]) w porównaniu z młodszymi dziećmi (7/59 [11,9%]).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zgłoszono jeden przypadek wtórnego nowotworu złośliwego (zespół mielodysplastyczny) u dziecka około 12 miesięcy po leczeniu kondycjonującym niedokrwistości sierpowatokrwinkowej opartym na treosulfanie.

Inni badacze zgłosili sześć przypadków wtórnych nowotworów złośliwych po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Pięciu pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymało alloHSCT z powodu pierwotnych niedoborów odporności, tj. chorób, które same w sobie są związane ze zwiększonym ryzykiem nowotworów. Wystąpił u nich zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka limfoblastyczna i mięsak Ewinga. U jednego pacjenta z limfohistiocytozą hemofagocytarną wystąpiła wtórna młodzieńcza przewlekła białaczka szpikowa.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 22 (17, 26) dni w przypadku dzieci i młodzieży z nowotworami złośliwymi oraz 20 (15, 25) dni w przypadku pacjentów z chorobami niezłośliwymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Napady drgawkowe w przebiegu zakaźnego zapalenia mózgu zgłoszono u jednego z 121 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. W raporcie z badania przeprowadzonego z inicjatywy badacza u dzieci i młodzieży z pierwotnymi niedoborami odporności podano pięć przypadków napadów drgawkowych występujących po zastosowaniu schematów leczenia kondycjonującego opartych na treosulfanie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Głównym działaniem toksycznym treosulfanu jest nasilona mieloablacja i pancytopenia. Ponadto może wystąpić kwasica, toksyczność skórna, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej żołądka. W sytuacjach innych niż przygotowanie do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalecaną dawkę treosulfanu uznano by za prowadzącą do przedawkowania. Nie jest znane swoiste antidotum na przedawkowanie treosulfanu. Należy ściśle monitorować stan hematologiczny pacjenta i zastosować odpowiednio intensywne leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań lekarskich.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AB02

Mechanizm działania

Treosulfan to prolek dwufunkcyjnego leku alkilującego wykazującego aktywność cytotoksyczną względem krwiotwórczych komórek prekursorowych. Aktywność treosulfanu wynika z samoistnego przekształcenia do monoepoksydowej postaci pośredniej i L-diepoksybutanu (patrz punkt 5.2). Wytwarzane epoksydy alkilują centra nukleofilowe kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i mają zdolność wytwarzania wiązań poprzecznych DNA, które uważa się za odpowiedzialne za zmniejszenie liczby komórek macierzystych i działania przeciwnowotworowego.

Działanie farmakodynamiczne

Treosulfan wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbiałaczkowej. Wykazano to na przykładzie przeszczepiania chłoniaków/białaczek, mięsaków i raków wątroby u myszy i szczurów, przeszczepów ksenogenicznych nowotworów ludzkich, biopsji nowotworów u ludzi oraz linii komórkowych.

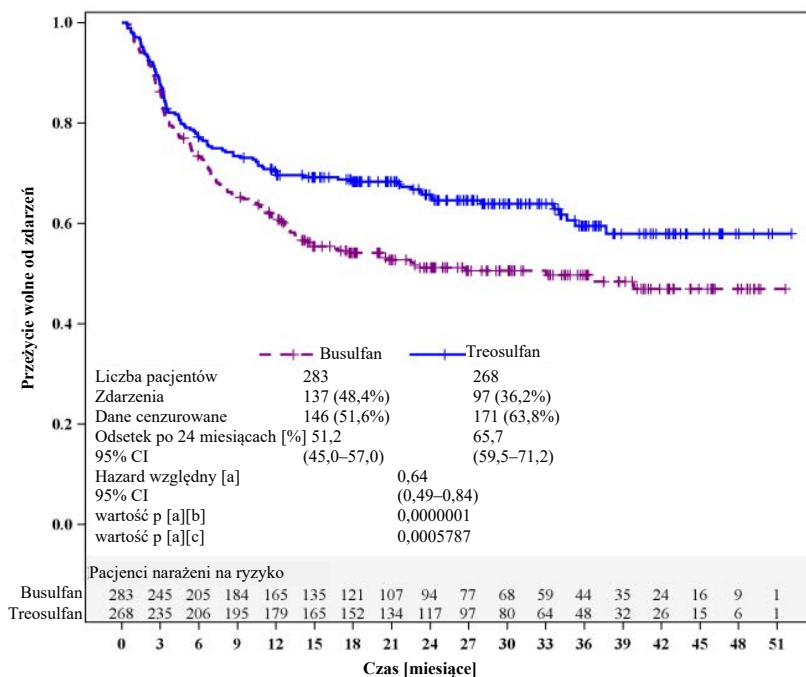
Immunosupresyjne działanie treosulfanu przypisuje się jego toksycznemu oddziaływaniu na pierwotne i ustalone komórki progenitorowe, limfocyty T i komórek NK, zmniejszaniu komórkowości pierwotnych i wtórnych narządów limfatycznych oraz zapobieganiu wystąpieniu tzw. burzy cytokinowej poprzedzającej chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD) i odgrywającej rolę w patogenezie choroby żyłno-okluzyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W podstawowym badaniu fazy III dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i zwiększonym ryzykiem związanym ze standardowym leczeniem kondycjonującym z powodu starszego wieku (≥ 50 lat) lub chorób towarzyszących (indeks chorób towarzyszących swoisty dla przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [ang. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] > 2) przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat leczenia kondycjonującego z zastosowaniem 3 dawek po 10 g/m² pc. treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FT₁₀; n = 268) lub schemat leczenia dożylnego z zastosowaniem busulfanu (dawka całkowita 6,4 mg/kg mc.) w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FB2; n = 283) w przygotowaniu do alloHSCT. U 64% pacjentów występowała AML, a u 36% występował MDS. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 31–70 lat); 25% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu był czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) po 2 latach. Zdarzenia definiowano jako nawrót choroby, niepowodzenie przeszczepienia lub zgon (zależnie od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej). Wykazano statystycznie co najmniej równoważność (ang. *non-inferiority*) schematu FT₁₀ względem porównywanego schematu FB2. Wartość p wynosząca 0,0005787 oznacza wyższość treosulfanu nad busulfanem (rycina 1).

Rycina 1. Estymacja Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od zdarzeń (pełna analiza).



^a Skorygowano względem rodzaju dawcy jako czynnika oraz grupy ryzyka i ośrodka jako warstwy z zastosowaniem modelu regresji Coxa.

^cW przypadku testowania co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.

^cW przypadku testowania wyższości (ang. *superiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.

Wyniki analiz EFS po 2 latach prowadzone w różnych wstępnie zdefiniowanych podgrupach (rodzaj dawcy, grupa ryzyka, choroba, grupa wiekowa, wartość wskaźnika HCT-CI, występowanie remisji w momencie włączenia do badania oraz różnorodne kombinacje tych parametrów) zawsze przemawiały na korzyść schematu leczenia treosulfanem (hazard względny [ang. *hazard ratio*, HR] w przypadku schematu FT₁₀ w porównaniu ze schematem FB2 <1), z jednym tylko wyjątkiem (grupa ryzyka II pacjentów ze zgodnymi dawcami rodzinnymi [ang. *matched related donor*, MRD]; HR: 1,18 [95% CI: 0,61–2,26]).

Dodatkowe wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wyniki leczenia po 24 miesiącach (pełna analiza)

Parametr	Treosulfan	Busulfan	Hazard względny ^b (95% CI)	wartość p ^b
Liczba pacjentów	268	283		
Przeżycie całkowite ^a ; % (95% CI)	72,7 (66,8–77,8)	60,2 (54,0–65,8)	0,64 (0,48–0,87)	0,0037
Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji; % (95% CI)	22,0 (16,9–27,1)	25,2 (20,0–30,3)	0,82 (0,59–1,16)	0,2631
Skumulowana częstość występowania zgonu związanego z przeszczepieniem; % (95% CI)	12,8 (9,2–17,7)	24,1 (19,1–30,2)	0,52 (0,34–0,82)	0,0043
^a W oparciu o estymacje Kaplana-Meiera. ^b Skorygowano względem rodzaju dawcy, grupy ryzyka i ośrodka z zastosowaniem modelu regresji Coxa.				

Wyniki dotyczące GvHD przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Skumulowana częstość występowania GvHD (pełna analiza).

Parametr	Treosulfan	Busulfan	wartość p
Liczba pacjentów	268	283	
Ostra GvHD, wszystkie stopnie; % (95% CI)	52,8 (46,8–58,8)	57,2 (51,5–63,0)	0,2038
Ostra GvHD, stopnie III/IV; % (95% CI)	6,4 (3,4–9,3)	8,1 (4,9–11,3)	0,4267
Przewlekła GvHD ^a ; % (95% CI)	61,7 (55,1–68,3)	60,3 (53,8–66,7)	0,9964
Rozległa przewlekła GvHD ^a ; % (95% CI)	19,8 (14,5–25,1)	28,6 (22,5–34,7)	0,0750

^a Przez okres do 2 lat po alloHSCT.

Dane na temat leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie (schemat FT₁₄ ± tiotepa; patrz punkt 4.2) u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są ograniczone. Głównymi wskazaniami do stosowania alloHSCT z leczeniem kondycjonującym treosulfanem u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są hemoglobinopatie (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia większa), pierwotne niedobory odporności, zaburzenia hemofagocytarne, zaburzenia związane z regulacją immunologiczną i niewydolność szpiku kostnego.

W jednym badaniu 31 pacjentów z chorobami niezłośliwymi leczono z zastosowaniem schematu FT₁₄ w skojarzeniu z globuliną antytymocytarną. Zakres wieku pacjentów wynosił od 0,4 do 30,5 roku, a u 29% stwierdzono wartości wskaźnika HCT-CI >2. U wszystkich pacjentów doszło do odbudowy szpiku, a mediana czasu do odbudowy neutrofilów wynosiła 21 dni (zakres: 12–46 dni). Prognozowane przeżycie całkowite po dwóch latach wynosiło 90%. Całkowitą odpowiedź na leczenie, stwierdzaną na podstawie objawów klinicznych i wyników testów laboratoryjnych, zaobserwowano u 28 (90%) pacjentów (Burroughs LM i wsp., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996–2003).

Włoska grupa badawcza prowadziła leczenie 60 pacjentów z talasemią większą (zakres wieku: 1–37 lat, w tym 12 osób dorosłych) z zastosowaniem schematu FT₁₄ w skojarzeniu z tiotepą. Odbudowę szpiku stwierdzono u wszystkich pacjentów poza jednym, który zmarł w dniu +11. Mediana czasu do odbudowy neutrofilów i płytek krwi wynosiła 20 dni. Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy (zakres: 4–73 miesięcy), a prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach było równe 93% (95% CI: 83–97%). Nie stwierdzono różnic w wyniku leczenia między dziećmi a osobami dorosłymi (Bernardo ME i wsp., *Blood* 2012; 120(2):473–6).

W retrospektywnym porównaniu leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie (n = 16) i opartego na busulfanie (n = 81) u dorosłych pacjentów stwierdzono w dużej mierze porównywalne wartości odsetka przeżycia (odpowiednio 70,3 ± 15,1% i 69,3 ± 5,5%), natomiast ryzyko wystąpienia ostrej GvHD było mniejsze w grupie otrzymującej treosulfan (iloraz szans: 0,28; 95% CI: 0,12–0,67; p = 0,004) (Caocci G i wsp., *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303–1310).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie oceniano u 70 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL), AML, MDS lub młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML), którzy otrzymywali schemat leczenia kondycjonującego zawierający treosulfan i fludarabinę z dodatkiem tiotepy (n = 65) lub bez tiotepy (n = 5). Dawkę treosulfanu dostosowywano do powierzchni ciała pacjenta i podawano 10, 12 lub 14 g/m² powierzchni ciała na dobę w postaci dwugodzinnej infuzji dożylną w dniu -6, -5 i -4 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Łącznie 37 pacjentów (52,9%) było w wieku poniżej 12 lat.

U żadnego pacjenta nie wystąpiło pierwotne niepowodzenie przeszczepienia, jednak u jednego chorego na ALL doszło do wtórnego niepowodzenia przeszczepienia. Częstość występowania całkowitego chimeryzmu dawcy wynosiła 94,2% (90% CI: 87,2–98,0%) w czasie wizyty w dniu +28,

91,3% (90% CI: 83,6–96,1%) w czasie wizyty w dniu +100 oraz 91,2% (90% CI: 82,4–96,5%) w czasie wizyty w miesiącu 12.

Przeżycie całkowite po 24 miesiącach wynosiło 85,7% (90% CI: 77,1–91,2%). Ogółem zmarło 12 z 70 pacjentów (17,1%): 8 z powodu nawrotu/progresji, a 4 z przyczyn związanych z przeszczepieniem. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon związany z przeszczepieniem do dnia +100 po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (pierwszorzędowy punkt końcowy), wynosił 98,6% (90% CI: 93,4–99,9%). Odnotowano jeden zgon związany z przeszczepieniem/leczeniem przed dniem +100 po przeszczepieniu. Śmiertelność związana z przeszczepieniem po 24 miesiącach wynosiła 4,6% (90% CI: 1,8–11,4%). U szesnastu pacjentów stwierdzono nawrót/progresję. Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji wynosiła 23,0% (90% CI: 14,7–31,3%) w miesiącu +24.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie/fludarabinie ± tiotepie oceniano dalej u 51 pacjentów z chorobami niezłośliwymi (pierwotny niedobór odporności, hemoglobinopatia, wrodzona wada metabolizmu i zespoły niewydolności szpiku kostnego). Dawkę treosulfanu dostosowywano do powierzchni ciała pacjenta i podawano 10, 12 lub 14 g/m² powierzchni ciała na dobę w postaci dwugodzinnej infuzji dożylniej w dniu -6, -5 i -4 przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). W trakcie badania schemat dawkowania dostosowywano względem kategorii odnoszących się do powierzchni ciała dla różnych dawek, w wyniku czego tylko 2 pacjentów otrzymało większą dawkę w porównaniu z początkowym schematem dawkowania. Pięćdziesięciu poddawanych ocenie pacjentów leczonych za pomocą referencyjnego schematu kondycjonującego opartego na busulfanie/fludarabinie ± tiotepie stanowiło aktywną grupę kontrolną. Dawkę busulfanu dostosowywano do masy ciała pacjenta i podawano od 3,2 do 4,8 mg/kg mc./dobę w dniach -7, -6, -5 i -4. Większość uczestników badania (84% w obydwu grupach) otrzymywało zintensyfikowany schemat obejmujący tiotepę podawaną w 2 pojedynczych dawkach 5 mg/kg masy ciała w dniu -2. Większość pacjentów była w wieku od 28 dni do 11 lat (88,2% w grupie otrzymującej treosulfan i 80% w grupie otrzymującej busulfan). W tym badaniu nie kontrolowano alfa dla testów wielokrotnych. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon związany z przeszczepieniem (leczeniem) do dnia +100 (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosił 100,0% (90% CI 94,3%–100,0%) w grupie otrzymującej treosulfan i 90,0% (90% CI 80,1%–96,0%) w grupie otrzymującej busulfan. Przeżycie całkowite po 1. roku wynosiło 96,1% (90% CI 88,0%–98,8%) w przypadku otrzymywania treosulfanu i 88,0% w przypadku otrzymywania busulfanu (90% CI 77,9%–93,7%). Łącznie u 2 pacjentów (3,9%) w grupie otrzymującej treosulfan i 2 pacjentów (4,0%) w grupie otrzymującej busulfan doszło do pierwotnego niepowodzenia przeszczepienia, podczas gdy wtórne niepowodzenie przeszczepienia zgłoszono u 9 pacjentów (18,4%) otrzymujących leczenie kondycjonujące oparte na treosulfanie. Odsetek całkowitego chimeryzmu dawcy był porównywalny między grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Treosulfan to prolek, który w warunkach fizjologicznych (pH 7,4; 37°C) ulega samoistnemu przekształceniu do monoepoksydowej postaci pośredniej i L-diepoksybutanu o okresie półtrwania wynoszącym 2,2 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane pod koniec infuzji. Maksymalne stężenie w osoczu (średnia ± SD) u dorosłych pacjentów po 2-godzinnej infuzji dożylniej treosulfanu w dawce 10, 12 lub 14 g/m² pc. wynosiło odpowiednio 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml i 494 ± 126 µg/ml.

Dystrybucja

Treosulfan ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, jednak jego przenikanie przez barierę krew-mózg jest stosunkowo ograniczone (patrz punkt 5.3). Objętość dystrybucji u dorosłych pacjentów wynosi

około 20–30 litrów. Nie zaobserwowano kumulacji dawki w przypadku stosowania zalecanego codziennego leczenia przez trzy kolejne dni. Treosulfan nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W warunkach fizjologicznych (pH 7,4; temperatura: 37°C) farmakologicznie nieaktywny treosulfan ulega samoistnemu (nieenzymatycznemu) przekształceniu do monoepoksydowej postaci pośredniej (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksybutano-3,4-diol-4-metanosulfonian) i ostatecznie do L-diepoksybutanu (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksybutan).

Treosulfan nie hamuje enzymów CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 przy zastosowaniu testosteronu jako substratu. Jednak przy zastosowaniu midazolamu jako substratu treosulfan był odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19 i 3A4. Treosulfan nie hamuje transportu substratów za pośrednictwem różnych białek transportowych, z wyjątkiem P-gp i MATE2 w bardzo dużych stężeniach.

Eliminacja

Stężenie treosulfanu w osoczu zmniejsza się w sposób wykładniczy, co można najlepiej opisać za pomocą procesu eliminacji pierwszego rzędu w modelu dwukompartamentowym.

Okres półtrwania w fazie końcowej ($T_{1/2\beta}$) podawanego dożylnie treosulfanu (w dawce do 47 g/m² pc.) wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Około 25–40% dawki treosulfanu jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin, z czego niemal 90% w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu.

Liniiowość lub nieliniowość

Analiza regresji pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$) względem dawki treosulfanu wskazywała na korelację liniową.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki treosulfanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ponieważ u tych pacjentów zazwyczaj wyklucza się możliwość przeprowadzenia alloHSCT. Około 25–40% treosulfanu jest wydalone w moczu, nie zaobserwowano jednak wpływu czynności nerek na klirens nerkowy treosulfanu.

Dzieci i młodzież

Konwencjonalne obliczanie dawki oparte tylko na wynikach pomiaru powierzchni ciała skutkuje istotnie większą ekspozycją (AUC) u małych dzieci i niemowląt, u których powierzchnia ciała jest mała w porównaniu z młodzieżą czy dorosłymi. Z tego powodu dawkę treosulfanu u dzieci i młodzieży należy dostosować do powierzchni ciała (patrz punkt 4.2), co prowadzi do porównywalnej ekspozycji na treosulfan u dzieci we wszystkich grupach wiekowych, odpowiadającej ekspozycji na dawkę 3 x 14 g/m² u dorosłych.

Średni pozorny okres półtrwania w fazie końcowej treosulfanu był porównywalny w różnych grupach wiekowych i wynosił od 1,3 do 1,6 godziny.

Ocena farmakokinetyczna/farmakodynamiczna nie wykazała znaczącej różnicy w zakresie czasu do odbudowy szpiku jako funkcji AUC.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Czterotygodniowe podprzewlekłe, dożylne leczenie szczurów prowadziło do zmian hematologicznych w postaci zmniejszonej liczby leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenia względnej masy śledziony i grasicy w kontekście zaniku tkanki limfatycznej oraz zahamowania czynności szpiku kostnego. Stwierdzono nacieki limfohistiocytarne w mięśniach szkieletowych i zmiany

histopatologiczne w pęcherzu moczowym. Objawy krwimoczu obserwowano przede wszystkim u samców.

Ze względu na alkilujący mechanizm działania treosulfan jest określany jako związek genotoksyczny o działaniu rakotwórczym. Nie przeprowadzono swoistych badań toksycznego wpływu treosulfanu na rozród i rozwój u zwierząt. Jednak w trakcie badań dotyczących toksyczności przewlekłej u szczurów obserwowano istotny wpływ na spermatogenezę i czynność jajników. W opublikowanej literaturze znajdują się doniesienia o gonadotoksyczności treosulfanu u samców i samic myszy przed wejściem i po wejściu w okres dojrzewania.

Opublikowane dane na temat stosowania L-diepoksybutanu (produktu przekształcenia treosulfanu wykazującego właściwości alkilujące) u myszy i szczurów wskazują na zaburzenia płodności, rozwoju macicy i jajników oraz powstawania plemników.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach toksyczności prowadzonych na młodych szczurach treosulfan wywoływał nieznaczne opóźnienie rozwoju fizycznego i w niewielkim stopniu opóźniał punkt czasowy otwarcia pochwy u samic szczurów. Treosulfan w bardzo małym stopniu przenikał przez barierę krew-mózg u szczurów. Stężenie treosulfanu w tkance mózgu było o 95–98% mniejsze niż w osoczu. Stwierdzono jednak około 3-krotnie większą ekspozycję w tkance mózgu młodych szczurów w porównaniu z młodymi osobnikami dorosłymi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Roztwór do infuzji po rekonstytucji

Wykazano, że po rekonstytucji z zastosowaniem roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 dni w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiedzialna jest osoba podająca produkt.

Nie przechowywać w lodówce (2°C–8°C), gdyż może to powodować wytrącanie osadu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem, zawierająca 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem, zawierająca 5 g treosulfanu.

Produkt leczniczy Trecondi jest dostępny w opakowaniach po 1 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jak w przypadku wszystkich substancji cytotoksycznych, podczas pracy z treosulfanem należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Rekonstytucję produktu leczniczego powinien wykonać przeszkolony personel. Pracując z treosulfanem, należy unikać wdychania oparów oraz kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi (zaleca się stosowanie odpowiednich środków ochrony: rękawiczek jednorazowych, okularów, fartucha i maski). Zanieczyszczone części ciała należy dokładnie przemyć wodą z mydłem, a oczy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli to możliwe, zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym stole laboratoryjnym wyposażonym w przepływ laminarny i pokrytym nieprzepuszczającą płynów jednorazową folią absorpcyjną. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) stosowanych do rekonstytucji cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszystkie strzykawki i zestawy należy stosować ze złączami Luer lock. Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu zminimalizowania ciśnienia i ewentualnego powstawania aerozoli. Tworzenie aerozoli można także zmniejszyć przez zastosowanie igły odpowietrzającej.

Kobiety w ciąży powinny być wykluczone z prac związanych ze środkami cytotoksycznymi.

Instrukcja rekonstytucji treosulfanu:

1. Rekonstytucję treosulfanu wykonuje się w oryginalnym szklanym pojemniku. Porcje roztworu treosulfanu po rekonstytucji można łączyć w większej szklanej fiolece bądź worku wykonanym z PVC lub PE.
2. Aby uniknąć problemów z rozpuszczaniem, należy ogrzać rozpuszczalnik, tj. roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), do temperatury 25–30°C (nie wyższej), na przykład w łaźni wodnej.
3. Wstrząsając, delikatnie usunąć proszek z treosulfanem z wewnętrznej powierzchni fiolki. Czynność ta jest bardzo ważna, ponieważ zawilgocenie proszku przywierającego do powierzchni powoduje jego zbrylanie. Jeśli do tego dojdzie, energicznie wstrząsać fiolką, aby rozpuścić zbrylony proszek.
4. Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 1 g treosulfanu w 20 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).
Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 5 g treosulfanu w 100 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).

W celu przygotowania roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można zmieszać równe objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) oraz wody do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór zawiera 50 mg treosulfanu na ml i ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu. Nie należy stosować roztworów wykazujących jakiegokolwiek ślady wytrącania się osadu.

Treosulfan ma działanie mutagenne i rakotwórcze. Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do przygotowania i podania roztworu należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w przypadku leków przeciwnowotworowych, przestrzegając obowiązujących przepisów prawa dotyczących utylizacji niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
treosulfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 g treosulfanu.
Każda fiolka zawiera 5 g treosulfanu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 50 mg treosulfanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

1 g
5 g

1 fiolka
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Środek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących bezpiecznego usuwania leków przeciwnowotworowych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta fiolki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
treosulfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 g treosulfanu.
Każda fiolka zawiera 5 g treosulfanu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 50 mg treosulfanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

1 g
5 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Środek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

treosulfan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trecondi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Trecondi
3. Jak stosować lek Trecondi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trecondi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trecondi i w jakim celu się go stosuje

Lek Trecondi zawiera substancję czynną treosulfan, która należy do grupy leków zwanych lekami alkilującymi. Treosulfan stosuje się w celu przygotowania pacjentów do przeszczepienia szpiku kostnego (przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych). Treosulfan niszczy komórki szpiku kostnego i umożliwia przeszczepienie nowych komórek szpiku, w wyniku czego następuje wytwarzanie zdrowych komórek krwi.

Lek Trecondi stosuje się w **leczeniu podawanym przed przeszczepieniem komórek macierzystych krwi** u dorosłych oraz u młodzieży i dzieci w wieku powyżej jednego miesiąca z nowotworami złośliwymi i chorobami nienowotworowymi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Trecondi

Kiedy nie podawać leku Trecondi

- jeśli pacjent ma uczulenie na treosulfan;
- jeśli u pacjenta występuje aktywne niekontrolowane zakażenie;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca, płuc, wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent ma dziedziczne zaburzenie naprawy DNA, czyli schorzenie, w którym zdolność do naprawy DNA (nośnika informacji genetycznej) jest ograniczona;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Trecondi to lek uśmiercający komórki (lek cytotoksyczny), który stosuje się w celu zmniejszenia liczby komórek krwi. W zalecanej dawce jest to pożądaný efekt. W czasie leczenia konieczne będzie regularne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy liczba komórek krwi nie zmniejsza się do zbyt niskiego poziomu.

Aby zapobiegać zakażeniom i je leczyć, pacjentowi będą podawane leki, takie jak antybiotyki, leki przeciwwirusowe lub przeciwgrzybicze.

Lek Trecondi może zwiększać ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego w przyszłości.

Ponieważ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest częstym działaniem niepożądanym tego leku, należy zwracać uwagę na odpowiednią higienę jamy ustnej. Zaleca się stosowanie środków zapobiegawczych, takich jak stosowanie płynów do płukania jamy ustnej (np. z ochronnymi środkami barierowymi, środkami przeciwdrobnoustrojowymi) lub lodu w jamie ustnej (zmniejsza napływ krwi do błony śluzowej jamy ustnej, a tym samym ilość treosulfanu docierającego do komórek).

W trakcie leczenia treosulfanem pacjent nie może otrzymywać żywych szczepionek.

Lek Trecondi może wywoływać objawy menopauzy (brak miesiączek).

Dzieci i młodzież

Bardzo rzadko u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy mogą wystąpić napady drgawkowe. U dzieci w wieku poniżej 1 roku mogą wystąpić cięższe działania niepożądane wpływające na oddychanie niż u starszych dzieci. Dziecko będzie obserwowane, czy nie występują u niego objawy działań niepożądanych dotyczących nerwów i problemów z oddychaniem.

U niemowląt, małych dzieci i dzieci noszących pieluchy może wystąpić pieluszkowe zapalenie skóry z owrzodzeniem okolicy wokół odbytu, ponieważ wydalany w moczu treosulfan może powodować uszkodzenia skóry. Dlatego przez 6–8 godzin po każdej dawce tego leku należy często zmieniać pieluchy.

Brak wystarczających informacji na temat stosowania treosulfanu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Lek Trecondi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Kobietom nie wolno zająć w ciążę podczas leczenia tym lekiem oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, jeśli pacjent/pacjentka lub jego/jej partnerka/partner przyjmuje ten lek.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Mężczyźni nie powinni planować poczęcia dziecka w czasie leczenia tym lekiem oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Lek może wywołać bezpłodność i uniemożliwić pacjentce zajście w ciążę po leczeniu z jego zastosowaniem. Jeżeli pacjentkę martwi kwestia posiadania dzieci, powinna omówić ją z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyźni przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę dotyczącą zachowania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek może wywołać nudności, wymioty i zawroty głowy, które mogą zmniejszyć zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują takie objawy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Trecondi

Stosowanie u dorosłych

Ten lek jest stosowany w skojarzeniu z fludarabiną.

Zalecana dawka to 10–14 g/m² powierzchni ciała (obliczonego na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ten lek jest stosowany w skojarzeniu z fludarabiną, a w większości przypadków także z tiotepą.

Zalecana dawka to 10–14 g/m² powierzchni ciała.

Jak podaje się lek Trecondi

Lek zostanie podany pacjentowi przez lekarza. Podaje się go w kroplówce (wlewie) do żyły w ciągu 2 godzin przez 3 dni przed wlewem komórek macierzystych krwi.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Do najcięższych działań niepożądanych leczenia treosulfanem lub zabiegu przeszczepienia należą:

- zmniejszenie liczby komórek krwi, które jest zamierzonym efektem działania leku, mającym przygotować pacjenta do wlewu przeszczepianych komórek (wszyscy pacjenci: bardzo często);
- zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy i grzyby (dorośli: często; dzieci i młodzież: bardzo często);
- niedrożność żyły w wątrobie (osoby dorosłe: niezbyt często; dzieci i młodzież: częstość nieznana);
- zapalenie płuc (osoby dorosłe: niezbyt często).

Lekarz będzie regularnie monitorować liczbę krwinek i aktywność enzymów wątrobowych, aby wykrywać i leczyć powyższe przypadki.

Dorośli

Poniżej wymieniono wszystkie inne działania niepożądane według częstości ich występowania.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby białych krwinek z gorączką (gorączka neutropeniczna);
- zapalenie błony wyściełającej różne części ciała, zwłaszcza jamę ustną (mogące powodować owrzodzenia), biegunka, nudności, wymioty;
- zmęczenie;
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (wytwarzanego w wątrobie barwnika, którego obecność często wskazuje na problemy z wątrobą).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia krwi (posocznica);
- reakcje alergiczne;
- zmniejszenie apetytu;
- problemy ze snem (bezsenność);
- ból głowy, zawroty głowy;
- zmiany lub nieprawidłowości rytmu serca (serce bije nieregularnie, za szybko lub za wolno);
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nagłe zaczerwienienie skóry;
- trudności w oddychaniu, krwawienie z nosa;
- ból w jamie ustnej, zapalenie żołądka, niestrawność, ból brzucha, zaparcia, trudności w połykaniu, ból przełyku lub żołądka;

- rodzaj wysypki z płaskimi lub wzniesionymi czerwonymi wypukłościami na skórze (wysypka plamisto-grudkowa), czerwone plamy na skórze (plamica), zaczerwienienie skóry (rumień), zespół ręka-stopa (mrowienie, drętwienie, bolesne obrzmienie lub zaczerwienienie dłoni lub podeszew stóp), swędzenie, wypadanie włosów;
- ból rąk lub nóg, ból pleców, ból kości, ból stawów;
- nagłe zmniejszenie czynności nerek, krew w moczu;
- zatrzymanie płynów w organizmie powodujące opuchliznę (obrzęk), gorączka, dreszcze;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (wskaźnika stanu zapalnego w organizmie), zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- nieprawidłowa kontrola stężenia cukru we krwi, w tym duże lub małe stężenie cukru we krwi;
- dezorientacja;
- krwawienie w mózgu, problemy z nerwami w ramionach lub nogach z objawami, takimi jak: drętwienie, zmniejszona lub zwiększona wrażliwość na dotyk, mrowienie, piekący ból (czuciowa neuropatia obwodowa);
- uczucie wirowania (zawroty głowy);
- powstawanie siniaków;
- płyn wokół płuca (wysięk opłucnowy), zapalenie gardła, zapalenie lub ból krtani, czkawka;
- krwawienie w jamie ustnej, uczucie rozdęcia, suchość w jamie ustnej;
- rodzaj wysypki z czerwonymi plamami, czasem z fioletowymi lub pokrytymi pęcherzykami obszarami w środku (rumień wielopostaciowy), trądzik, wysypka, suchość skóry;
- ból mięśni;
- ból dróg moczowych;
- ból w klatce piersiowej niezwiązany z zaburzeniami serca, ból;
- zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi (lekarz zleci wykonanie badań pod tym kątem).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- stan zagrożenia życia po zakażeniu krwi (wstrząs septyczny);
- inny nowotwór złośliwy wywołany przez stosowanie chemioterapii (wtórny nowotwór złośliwy);
- zwiększona kwasowość krwi;
- nieprawidłowa czynność mózgu (encefalopatia), niespokojne, powtarzane lub mimowolne ruchy i szybka mowa (zaburzenia pozapiramidowe), omdlenia, uczucie mrowienia, klucia lub drętwienia (parestezje);
- zespół suchego oka;
- tłoczenie przez serce niewystarczającej ilości krwi do zaspokojenia potrzeb organizmu (niewydolność serca), zawał serca, płyn w worku otaczającym serce (wysięk osierdziowy);
- niedrożność naczynia krwionośnego (zatorowość);
- ból gardła, chrypka, kaszel;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, zapalenie przełyku, zapalenie odbytu;
- uszkodzenie wątroby w wyniku przyjmowania leków, powiększenie wątroby;
- zapalenie skóry, śmierć komórek tkanek skóry, owrzodzenie skóry, brązowe zabarwienie skóry;
- niewydolność nerek, zapalenie pęcherza moczowego z krwawieniem (krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego), ból w czasie oddawania moczu (bolesne oddawanie moczu);
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (substancji, której obecność wskazuje na uszkodzenie tkanek lub komórek) we krwi.

Dzieci i młodzież

Poniżej wymieniono wszystkie inne działania niepożądane według częstości ich występowania.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zapalenie błony śluzowej, zwłaszcza jamy ustnej (z owrzodzeniami), biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha;
- uszkodzenie wątroby;
- swędzenie; wypadanie włosów;
- gorączka;
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego we krwi (AlAT).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- ból głowy;
- ból gardła, krwawienie z nosa;
- trudności w połykaniu, zapalenie odbytu, ból w jamie ustnej;
- zaczerwienienie i łuszczenie się większości powierzchni skóry na ciele (złuszczające zapalenie skóry), rodzaj wysypki z płaskimi lub wzniesionymi czerwonymi wypukłościami na skórze (wysypka plamisto-grudkowa), wysypka, zaczerwienienie skóry (rumień), pokrzywka, ból skóry, brązowe zabarwienie skóry;
- dreszcze;
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego we krwi (AspAT) i zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (wytworzanego w wątrobie barwnika, którego obecność często wskazuje na problemy z wątrobą), zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (marker stanu zapalnego w organizmie).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- inny nowotwór złośliwy wywołany przez stosowanie chemioterapii (wtórny nowotwór złośliwy);
- zmniejszenie liczby białych krwinek z gorączką (gorączka neutropeniczna);
- mniejsza niż zwykle ilość kwasu we krwi (zasadowica), nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi, zmniejszenie apetytu;
- napady drgawkowe, uczucie mrowienia, kłucia lub drętwienia (parestezje);
- krwawienie w oku, zespół suchego oka;
- przeciekanie płynu z włosniczek (małych naczyń krwionośnych), wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi;
- zmniejszenie dopływu tlenu do części ciała (niedotlenienie), kaszel;
- zapalenie jelita grubego, niestrawność, zapalenie błony wyściełającej odbytnicę, ból dziąseł, ból przełyku, zaparcia;
- powiększenie wątroby;
- owrzodzenie skóry, rodzaj wysypki z czerwonymi plamami i czasem z fioletowymi lub pokrytymi pęcherzykami obszarami w środku (rumień wielopostaciowy), choroba skóry z występowaniem pęcherzyków wypełnionych płynem (pęcherzowe zapalenie skóry), trądzik, zespół ręka-stop (mrowienie, drętwienie, bolesne obrzmienie lub zaczerwienienie dłoni lub podeszew stóp), pieluszkowe zapalenie skóry z owrzodzeniem okolicy wokół odbytu;
- ból rąk lub nóg;
- zmniejszenie czynności nerek, niewydolność nerek, zapalenie pęcherza moczowego, krew w moczu;
- zaczerwienienie skóry moszny, ból członka;
- gromadzenie się płynu w tkankach, powodujące obrzęk twarzy, zmęczenie, ból;
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego we krwi (gamma-glutamylotransferazy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trecondi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Warunki przechowywania leku po rekonstytucji, patrz poniższe informacje dla fachowego personelu medycznego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trecondi

Substancją czynną leku jest treosulfan. Ten lek nie zawiera żadnych innych składników.

Trecondi 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka proszku zawiera 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka proszku zawiera 5 g treosulfanu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 50 mg treosulfanu.

Jak wygląda lek Trecondi i co zawiera opakowanie

Biały, krystaliczny proszek w szklanej fiołce z gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem. Lek Trecondi jest dostępny w opakowaniach po 1 lub 5 fiolek (ze szkła typu I).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Jak w przypadku wszystkich substancji cytotoksycznych, podczas pracy z treosulfanem należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Rekonstytucję produktu leczniczego powinien wykonać przeszkolony personel. Pracując z treosulfanem, należy unikać wdychania oparów oraz kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi (zaleca się stosowanie odpowiednich środków ochrony: rękawiczek jednorazowych, okularów, fartucha i maski). Zanieczyszczone części ciała należy dokładnie przemyć wodą z mydłem, a oczy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli to możliwe, zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym stole laboratoryjnym wyposażonym w przepływ laminarny i pokrytym nieprzepuszczającą płynów jednorazową folią absorpcyjną. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) stosowanych do rekonstytucji cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszystkie strzykawki i zestawy należy stosować ze złączami Luer lock. Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu zminimalizowania ciśnienia i ewentualnego powstawania aerozoli. Tworzenie aerozoli można także zmniejszyć przez zastosowanie igły odpowietrzającej.

Kobiety w ciąży powinny być wykluczone z prac związanych z lekami cytotoksycznymi.

Instrukcja rekonstytucji treosulfanu:

1. Rekonstytucję treosulfanu wykonuje się w oryginalnym szklanym pojemniku. Porcje roztworu treosulfanu po rekonstytucji można łączyć w większej szklanej fiolce bądź worku wykonanym z PVC lub PE.
2. Aby uniknąć problemów z rozpuszczaniem, należy ogrzać rozpuszczalnik, tj. roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), do temperatury 25°C–30°C (nie wyższej), na przykład w łaźni wodnej.
3. Wstrząsając, delikatnie usunąć proszek z treosulfanem z wewnętrznej powierzchni fiolki. Czynność ta jest bardzo ważna, ponieważ zawilgocenie proszku przywierającego do powierzchni powoduje jego zbrylanie. Jeśli do tego dojdzie, energicznie wstrząsać fiolką, aby rozpuścić zbrylony proszek.
4. Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 1 g treosulfanu w 20 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).
Wstrząsając, przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Trecondi zawierającej 5 g treosulfanu w 100 ml wstępnie ogrzanego (maksymalnie do 30°C) roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%).

W celu przygotowania roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można zmieszać równe objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) oraz wody do wstrzykiwań.

Roztwór do infuzji po rekonstytucji

Przygotowany roztwór zawiera 50 mg treosulfanu na ml i ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu.

Nie należy stosować roztworów wykazujących jakiegokolwiek ślady wytrącania się osadu.

Wykazano, że po rekonstytucji z zastosowaniem roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 dni w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiedzialna jest osoba podająca produkt.

Nie przechowywać roztworu po rekonstytucji w lodówce (2°C–8°C), gdyż może to powodować wytrącanie osadu.

Treosulfan wykazuje działanie mutagenne i rakotwórcze. Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do przygotowania i podania roztworu należy zniszczyć zgodnie ze

standardowymi procedurami stosowanymi w przypadku leków przeciwnowotworowych,
przestrzegając obowiązujących przepisów prawa dotyczących utylizacji niebezpiecznych odpadów.