

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão

Trecondi 5 g pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 1 g de treossulfano.

Trecondi 5 g pó para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 5 g de treossulfano.

Quando reconstituído de acordo com a secção 6.6, 1 ml de solução para perfusão contém 50 mg de treossulfano.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó cristalino branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O treossulfano em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas e não malignas.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de treossulfano deve ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento que precede um aloTCE.

Posologia

Adultos com doença maligna

O treossulfano é administrado em associação com a fludarabina.

A dose recomendada e o esquema de administração são:

- Treossulfano na dose de 10 g/m² da área de superfície corporal (ASC) por dia numa perfusão intravenosa de duas horas, administrado em três dias consecutivos (dia -4, -3, -2) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de treossulfano é de 30 g/m²;
- Fludarabina na dose de 30 mg/m² da ASC por dia numa perfusão intravenosa de meia hora, administrada em cinco dias consecutivos (dia -6, -5, -4, -3, -2) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de fludarabina é de 150 mg/m²;
- O treossulfano deve ser administrado antes da fludarabina nos dias -4, -3, -2 (regime FT₁₀).

Adultos com doença não maligna

O treossulfano é administrado em associação com a fludarabina com ou sem tiotepa.

A dose recomendada e o esquema de administração são:

- Treossulfano na dose de 14 g/m² da área de superfície corporal (ASC) por dia numa perfusão intravenosa de duas horas, administrado em três dias consecutivos (dia -6, -5, -4) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de treossulfano é de 42 g/m²;
- Fludarabina na dose de 30 mg/m² da ASC por dia numa perfusão intravenosa de meia hora, administrada em cinco dias consecutivos (dia -7, -6, -5, -4, -3) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de fludarabina é de 150 mg/m²;
- O treossulfano deve ser administrado antes da fludarabina nos dias -6, -5, -4 (regime FT₁₄);
- Tiotepa na dose de 5 mg/kg duas vezes por dia, administrada em duas perfusões intravenosas durante 2–4 horas no dia -2 antes da perfusão de células estaminais (dia 0).

Populações especiais

População pediátrica com mais de 1 mês de idade

O treossulfano é administrado em associação com a fludarabina, com tiotepa (regime intensificado; regime FT₁₀₋₁₄TT) ou sem tiotepa (regime FT₁₀₋₁₄).

A dose recomendada e o esquema de administração são:

- Treossulfano numa dose de 10–14 g/m² da área de superfície corporal (ASC) por dia numa perfusão intravenosa de duas horas, administrado em três dias consecutivos (dia -6, -5, -4) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de treossulfano é de 30–42 g/m²;
A dose de treossulfano deve ser adaptada em função da ASC do doente como se segue (ver secção 5.2):

Área de superfície corporal (m ²)	Dose de treossulfano (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 a < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabina na dose de 30 mg/m² da ASC por dia numa perfusão intravenosa de meia hora, administrada em cinco dias consecutivos (dia -7, -6, -5, -4, -3) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de fludarabina é de 150 mg/m²;
- O treossulfano deve ser administrado antes da fludarabina;
- Tiotepa (regime intensificado de 5 mg/kg duas vezes por dia), administrada em duas perfusões intravenosas durante 2–4 horas no dia -2 antes da perfusão de células estaminais (dia 0).

A segurança e eficácia do treossulfano em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em qualquer subgrupo da população idosa.

Compromisso renal e hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso ligeiro ou moderado, mas o treossulfano é contra-indicado em doentes com compromisso grave (ver secção 4.3).

Modo de administração

O treossulfano é para administração por via intravenosa numa perfusão de duas horas.

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar o medicamento

Durante o manuseamento do treossulfano, deve evitar-se o contacto com a pele ou o contacto com membranas mucosas. Deve impedir-se que as mulheres grávidas manuseiem citotóxicos.

A administração intravenosa deve ser realizada utilizando uma técnica segura para evitar o extravasamento (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa
- Doença infecciosa ativa não controlada
- Insuficiência cardíaca, pulmonar, hepática e renal concomitante grave
- Anemia de Fanconi e outras perturbações relacionadas com a reparação de quebras do ADN
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Administração de vacinas vivas

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

A mielossupressão profunda com pancitopenia é o efeito terapêutico desejado com o tratamento de condicionamento baseado no treossulfano, que ocorre em todos os doentes. Recomenda-se, portanto, monitorizar com frequência a contagem das células sanguíneas até à recuperação do sistema hematopoiético.

Durante as fases de neutropenia grave (a duração mediana do período neutropénico é de 14–17,5 dias em adultos e de 20-22 dias em doentes pediátricos), o risco de infeções está aumentado. Portanto, deverá considerar-se o tratamento anti-infeccioso profilático ou empírico (antibacteriano, antiviral, antifúngico). Deverão ser administrados, conforme indicado, fatores de crescimento (G-CSF, GM-CSF) e suporte plaquetário e/ou eritrocitário.

Neoplasias malignas secundárias

As neoplasias malignas secundárias são complicações bem estabelecidas em sobreviventes a longo prazo após um aloTCE. Desconhece-se qual a contribuição do treossulfano para a sua ocorrência. O possível risco de uma segunda neoplasia maligna deve ser explicado ao doente. Com base em dados humanos, o treossulfano foi classificado pela Agência Internacional para a Investigação do Cancro (IARC - *International Agency for Research on Cancer*) como carcinógeno humano.

Mucosite

A mucosite oral (incluindo gravidade de grau elevado) é um efeito indesejável muito frequente do condicionamento com treossulfano, seguido de aloTCE (ver secção 4.8). Recomenda-se a utilização de uma profilaxia da mucosite (p. ex., antimicrobianos tópicos, protetores de barreira, gelo e higiene oral adequada).

Vacinas

A utilização concomitante de vacinas vivas atenuadas não é recomendada.

Fertilidade

O treossulfano pode alterar a fertilidade. Por conseguinte, os homens devem ser aconselhados a não conceber uma criança durante e até 6 meses após o tratamento, e devem obter aconselhamento sobre a crio-conservação do esperma antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade irreversível causada pela terapêutica com treossulfano.

A supressão ovárica e a amenorreia com sintomas menopáusicos ocorrem frequentemente em doentes pré-menopáusicas (ver secção 4.6).

População pediátrica

Convulsões

Existem notificações isoladas de convulsões em bebês (≤ 4 meses de idade) com imunodeficiências primárias após o tratamento de condicionamento com treossulfano em associação com fludarabina ou ciclofosfamida. Por conseguinte, os bebês com ≤ 4 meses de idade devem ser monitorizados para detecção de sinais de reações adversas neurológicas. Embora não se possa provar que o treossulfano seja a causa, deverá considerar-se a utilização de profilaxia com clonazepam em crianças com menos de 1 ano de idade.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Verificou-se uma associação significativa entre a idade e a toxicidade respiratória em doentes pediátricos tratados com condicionamento à base de treossulfano.

Crianças com menos de um ano (principalmente doenças não malignas, especialmente imunodeficiências) tiveram mais toxicidade respiratória de grau III/IV, possivelmente devido a infecções pulmonares já existentes antes do início do tratamento condicionante.

Dermatite das fraldas

A dermatite das fraldas pode ocorrer em crianças pequenas devido à excreção de treossulfano na urina. Portanto, as fraldas devem ser mudadas frequentemente, até 6-8 horas após cada perfusão de treossulfano.

Extravasamento

O treossulfano é considerado um irritante. A administração intravenosa deve ser realizada utilizando uma técnica segura. Caso se suspeite de extravasamento, devem ser implementadas medidas gerais de segurança. Não se demonstrou a existência de uma medida específica que possa ser recomendada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se observaram interações do treossulfano na quimioterapia de alta dose.

Estudos pormenorizados *in vitro* não excluíram completamente potenciais interações medicamentosas entre concentrações plasmáticas elevadas de treossulfano e substratos da CYP3A4, da CYP2C19 ou da glicoproteína-P (P-gp). A modelação farmacocinética de base fisiológica previu uma interação fraca (rácio da AUC $\geq 1,25$ e < 2) a moderada (rácio da AUC ≥ 2 e < 5) para a CYP3A4, uma interação fraca para a CYP2C19 e uma interação negligenciável (rácio da AUC $< 1,25$) para a P-gp. Por conseguinte, os medicamentos com um índice terapêutico estreito (p. ex. digoxina), que sejam substratos da CYP3A4 ou CYP2C19, não devem ser administrados durante o tratamento com treossulfano.

Tendo em consideração o *timing* global dos tratamentos e as respetivas propriedades farmacocinéticas de medicamentos usados concomitantemente (p. ex., semivida), o potencial de interação pode ser reduzido para “sem interação” (rácio da AUC $< 1,25$), se todos os medicamentos usados concomitantemente forem administrados 2 horas antes ou 8 horas após a perfusão intravenosa de 2 horas de treossulfano.

Desconhece-se o efeito do treossulfano na farmacocinética da fludarabina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Os homens e as mulheres com potencial para engravidar, sexualmente ativos, têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de treossulfano em mulheres grávidas, é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O treossulfano é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o treossulfano é excretado no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com treossulfano.

Fertilidade

O treossulfano pode alterar a fertilidade em homens e mulheres (ver secção 4.4). Os homens devem obter aconselhamento sobre a criação-conservação do esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade irreversível.

De acordo com o que se sabe em relação a outros agentes alquilantes condicionantes, o treossulfano pode causar supressão ovárica e amenorreia com sintomas menopáusicos em mulheres pré-menopáusicas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de treossulfano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. É provável que certas reações adversas do treossulfano como náuseas, vômitos ou tonturas possam afetar estas funções.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A mielossupressão profunda com pancitopenia é o efeito terapêutico desejado da terapêutica de condicionamento e ocorre em todos os doentes. As contagens sanguíneas recuperam normalmente após o TCE.

As reações adversas mais frequentemente observadas (doentes adultos/pediátricos) após o condicionamento à base de treossulfano seguido de aloTCE, incluem infeções em geral (10,1%/11,6%), doenças gastrointestinais (náuseas [38,0%/26,4%], estomatite [36,4%/66,1%], vômitos [22,5%/42,1%], diarreia [14,4%/33,1%], dor abdominal [9,6%/17,4%]), fadiga (14,4%/1,7%), hepatotoxicidade (0,3%/26,4%), neutropenia febril (10,1%/1,7%), diminuição do apetite (8,0%/0,8%), erupção cutânea maculopapular (5,2%/7,4%), prurido (2,8%/10,7%), alopecia (1,5%/9,9%), pirexia (4,1%/13,2%), edema (6,2%/0,8%), erupção cutânea (0,7%/5,8%) e aumentos da alanina transaminase (ALT [4,9%/10,7%]), aspartato transaminase (AST [4,1%/6,6%]) e bilirrubina (17,1%/6,6%).

Adultos

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas notificadas na tabela seguinte foram obtidas em 5 ensaios clínicos (incluindo um total de 613 doentes) nos quais se investigou o treossulfano em associação com a fludarabina como tratamento de condicionamento antes do aloTCE em doentes adultos. O treossulfano foi administrado num intervalo de doses de 10–14 g/m² da ASC em 3 dias consecutivos.

As reações adversas estão indicadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada)

a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Infeções e infestações*	Frequentes Infeções (bacteriana, viral, fúngica), sépsis ^a Desconhecida Choque séptico ^c	Frequentes Infeções (bacteriana, viral, fúngica), sépsis ^a Desconhecida Choque séptico ^c
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)*	Desconhecida Segunda neoplasia maligna relacionada com o tratamento	Desconhecida Segunda neoplasia maligna relacionada com o tratamento
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes Mielossupressão, pancitopenia, neutropenia febril	Muito frequentes Mielossupressão, pancitopenia, neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	Frequentes Hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes Diminuição do apetite Pouco frequentes Alterações da tolerância à glucose, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia Desconhecida Acidose ^b	Frequentes Diminuição do apetite Pouco frequentes Alterações da tolerância à glucose, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia Desconhecida Acidose ^b
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Insónia Pouco frequentes Estado confusional	Desconhecida Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Cefaleias, tonturas Pouco frequentes Hemorragia intracraniana, neuropatia sensorial periférica Desconhecida Encefalopatia, doença extrapiramidal, síncope, parestesia	Pouco frequentes Cefaleias Desconhecida Encefalopatia, hemorragia intracraniana, síncope, neuropatia sensorial periférica
Afeções oculares	Desconhecida Olho seco	
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes Vertigens	

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Cardiopatias*	<p>Frequentes Arritmias cardíacas (p. ex., fibrilhação auricular, arritmia sinusal)</p> <p>Desconhecida Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, derrame pericárdico</p>	<p>Pouco frequentes Arritmias cardíacas (p. ex., fibrilhação auricular, arritmia sinusal)</p> <p>Desconhecida Paragem cardíaca, enfarte do miocárdio</p>
Vasculopatias	<p>Frequentes Hipertensão, hipotensão, rubores</p> <p>Pouco frequentes Hematoma</p> <p>Desconhecida Embolia</p>	<p>Pouco frequentes Hipertensão</p> <p>Desconhecida Embolia</p>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p>Frequentes Dispneia, epistaxe</p> <p>Pouco frequentes Pneumonite, derrame pleural, inflamação faríngea ou laríngea, dor orofaríngea, soluços</p> <p>Desconhecida Dor laríngea, tosse, disfonia</p>	<p>Pouco frequentes Dispneia</p> <p>Desconhecida Pneumonite, derrame pleural, inflamação faríngea, epistaxe</p>
Doenças gastrointestinais*	<p>Muito frequentes Estomatite/mucosite, diarreia, náuseas, vômitos</p> <p>Frequentes Dor oral, gastrite, dispepsia, obstipação, disfagia, dor abdominal, dor esofágica ou gastrointestinal</p> <p>Pouco frequentes Hemorragia da boca, distensão abdominal, xerostomia</p> <p>Desconhecida Hemorragia gástrica, colite neutropénica, esofagite, inflamação anal</p>	<p>Frequentes Estomatite/mucosite, diarreia, náuseas, dor abdominal</p> <p>Pouco frequentes Vômitos, dor oral, disfagia, dor esofágica ou gastrointestinal</p> <p>Desconhecida Hemorragia gástrica ou da boca, colite neutropénica</p>
Afeções hepatobiliares*	<p>Pouco frequentes Doença veno-oclusiva hepática</p> <p>Desconhecida Hepatotoxicidade, hepatomegalia</p>	<p>Desconhecida Doença veno-oclusiva hepática, hepatotoxicidade</p>

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p>Frequentes Erupção cutânea maculopapular, púrpura, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurido, alopecia</p> <p>Pouco frequentes Eritema multiforme, dermatite acneiforme, erupção cutânea, xerose</p> <p>Desconhecida Necrose ou úlcera cutânea, dermatite, hiperpigmentação cutânea^d</p>	<p>Pouco frequentes Erupção cutânea maculopapular</p> <p>Desconhecida Necrose da pele, púrpura, eritema</p>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<p>Frequentes Dor na extremidade, lombalgia, dor óssea, artralgia</p> <p>Pouco frequentes Mialgia</p>	<p>Desconhecida Dor na extremidade, dor óssea</p>
Doenças renais e urinárias	<p>Frequentes Lesão renal aguda, hematúria</p> <p>Pouco frequentes Dor do trato urinário</p> <p>Desconhecida Insuficiência renal, cistite hemorrágica^c, disúria</p>	<p>Pouco frequentes Lesão renal aguda</p> <p>Desconhecida Hematúria</p>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<p>Muito frequentes Condições asténicas (fadiga, astenia, letargia)</p> <p>Frequentes Edema, pirexia^e, arrepios</p> <p>Pouco frequentes Dor torácica não cardíaca, dor</p>	<p>Frequentes Fadiga</p> <p>Desconhecida Dor torácica não cardíaca, pirexia^e</p>
Exames complementares de diagnóstico	<p>Muito frequentes Aumento da bilirrubina sanguínea</p> <p>Frequentes Aumento das transaminases (ALT/AST), aumento da γGT, aumento da proteína C-reativa, diminuição de peso, aumento de peso</p> <p>Pouco frequentes Aumento da fosfatase alcalina sanguínea</p> <p>Desconhecida Aumento da desidrogenase láctica (LDH) sanguínea</p>	<p>Frequentes Aumento da bilirrubina sanguínea, aumento das transaminases (ALT/AST), aumento da γGT</p> <p>Pouco frequentes Aumento da proteína C-reativa</p> <p>Desconhecida Aumento da fosfatase alcalina sanguínea</p>

* Ver a seguir as secções detalhadas

- ^a Infecção clínica ou microbiologicamente documentada com neutropenia de grau 3 ou 4 (contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 1,0 x 10⁹/l) e sépsis
- ^b A acidose pode ser uma consequência da libertação de ácido metanossulfónico através da ativação/clivagem do treossulfano no plasma
- ^c Notificações de casos (> 2) após condicionamento à base de treossulfano obtidas de outras fontes
- ^d Pigmentação cor de bronze
- ^e Febre na ausência de neutropenia, onde a neutropenia é definida como uma CAN < 1,0 x 10⁹/l

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções globais

A incidência global de infeções foi de 10,1% (62/613). Isto inclui a incidência de infeções bacterianas, virais e fúngicas (50/613; 8,1%) e de sépsis global (12/613; 2%). O tipo de infeção mais frequente foi a infeção pulmonar (10/62 [16,1%]). Os agentes patogénicos incluíram bactérias (p. ex., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), vírus (p. ex., Cítomegalovírus [CMV], vírus de Epstein-Barr [EBV]), assim como fungos (p. ex., *Candida*). Sépsis global inclui sépsis (9/613; 1,5%), sépsis estafilocócica (2/613; 0,3%) e sépsis enterocócica (1/613; 0,2%). A taxa de infeção foi mais baixa em doentes tratados com o regime posológico de 10 g/m² de treossulfano por dia, do dia -4 ao -2 (8,1%).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Um dos 613 doentes adultos (0,2%) desenvolveu uma segunda neoplasia maligna (cancro da mama). Foram notificados, por outros investigadores, alguns casos adicionais de segundas neoplasias malignas após o condicionamento à base de treossulfano. Após uma terapêutica prolongada com doses convencionais de treossulfano oral em doentes com tumores sólidos, observou-se uma leucemia mieloide aguda em 1,4% dos 553 doentes.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Observaram-se doenças do sangue em 62 dos 613 doentes adultos (10,1%). A reação adversa mais frequente foi neutropenia febril (10,1%). A incidência mais baixa foi observada com o regime posológico de 10 g/m²/dia, dia -4 ao dia-2 (4,4%). A duração mediana da neutropenia (percentis 25%/75%) foi de 14 (12, 20) dias com a dose de 10 g/m² de treossulfano e de 17,5 (14, 21) dias com a dose de 14 g/m² de treossulfano.

Cardiopatias

Observaram-se cardiopatias em 21 doentes (3,4%). As reações adversas mais frequentes foram arritmias cardíacas, p. ex., fibrilhação auricular (1,0%), taquicardia sinusal (0,8%), taquicardia supraventricular (0,3%) e extrassístoles ventriculares (0,3%). Ocorreram casos isolados de paragem cardíaca, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio. A frequência mais baixa de cardiopatias foi observada com o regime posológico de 10 g/m²/dia, dia -4 ao dia -2 (2,6%).

Doenças gastrointestinais

Observaram-se doenças gastrointestinais em 379 doentes (61,8%). As reações adversas mais frequentes notificadas foram náuseas (38,0%), estomatite (36,4%), vômitos (22,5%), diarreia (14,4%) e dor abdominal (9,6%). As frequências mais baixas destas reações adversas foram observadas no regime posológico de 10 g/m² por dia, dia -4 ao dia -2 (respetivamente, 21,5%; 32,2%; 14,8%; 5,9% e 6,7%).

Afeções hepatobiliares

A incidência global de doença veno-oclusiva hepática (DVO) foi de 0,8% (5/613). A DVO ocorreu apenas com o regime posológico de 14 g/m²/dia de treossulfano. Nenhum destes casos foi fatal ou com risco de vida.

População pediátrica

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas na tabela seguinte foram obtidas em dois ensaios clínicos (incluindo um total de 121 doentes; idade mediana: 7 anos [intervalo: 0-17 anos]) nos quais o treossulfano em associação com a fludarabina (e, em geral, com tiopeta adicional) foi administrado como tratamento de condicionamento antes do aloTCE em doentes pediátricos com doenças malignas ou não malignas. O treossulfano foi administrado num intervalo de doses de 10-14 g/m² da ASC em três dias consecutivos.

As reações adversas estão indicadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Infeções e infestações*	Muito frequentes Infeções (bacteriana, viral, fúngica)	Frequentes Infeções (bacteriana, viral, fúngica)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)*	Desconhecida Segunda neoplasia maligna relacionada com o tratamento ^a	Desconhecida Segunda neoplasia maligna relacionada com o tratamento ^a
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes Mielossupressão, pancitopenia	Muito frequentes Mielossupressão, pancitopenia
	Desconhecida Neutropenia febril	Desconhecida Neutropenia febril
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida Alcalose, desequilíbrio eletrolítico, hipomagnesemia, diminuição do apetite	Desconhecida Alcalose
Doenças do sistema nervoso*	Frequentes Cefaleias	Desconhecida Parestesia
	Desconhecida Convulsões, parestesia	
Afeções oculares	Desconhecida Hemorragia conjuntival, olho seco	
Vasculopatias	Desconhecida Síndrome de permeabilidade capilar, hipertensão, hipotensão	Desconhecida Síndrome de permeabilidade capilar, hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Dor orofaríngea, epistaxe	Desconhecida Hipoxia
	Desconhecida Hipoxia, tosse	

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Doenças gastrointestinais	<p>Muito frequentes Estomatite/mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal</p> <p>Frequentes Disfagia, inflamação anal, dor oral</p> <p>Desconhecida Colite neutropénica, dispepsia, proctite, dor gengival, dor esofágica, obstipação</p>	<p>Muito frequentes Estomatite/mucosite</p> <p>Frequentes Disfagia, diarreia, náuseas, vômitos</p> <p>Desconhecida Colite neutropénica, dor abdominal, dor esofágica</p>
Afeções hepatobiliares	<p>Muito frequentes Hepatotoxicidade</p> <p>Desconhecida Doença veno-oclusiva hepática, hepatomegalia</p>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p>Muito frequentes Prurido, alopecia</p> <p>Frequentes Dermatite esfoliativa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, eritema, urticária, dor cutânea, hiperpigmentação cutânea^b</p> <p>Desconhecida Úlcera cutânea, eritema multiforme, dermatite bolhosa, dermatite acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatite das fraldas^a</p>	<p>Frequentes Dermatite esfoliativa, erupção cutânea maculopapular</p> <p>Desconhecida Eritema</p>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<p>Desconhecida Dor nas extremidades</p>	
Doenças renais e urinárias	<p>Desconhecida Lesão renal aguda, insuficiência renal, cistite não infecciosa, hematúria</p>	<p>Desconhecida Lesão renal aguda, insuficiência renal, cistite não infecciosa</p>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<p>Desconhecida Eritema escrotal, dor peniana</p>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<p>Muito frequentes Pirexia^c</p> <p>Frequentes Arrepios</p> <p>Desconhecida Edema da face, fadiga, dor</p>	

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Todas as reações adversas / frequência	Reações adversas de Grau 3-4/ frequência
Exames complementares de diagnóstico	<p>Muito frequentes Aumento da ALT</p> <p>Frequentes Aumento da AST, aumento da bilirrubina sérica, aumento da proteína C-reativa</p> <p>Desconhecida Aumento da γGT</p>	<p>Frequentes Aumento da ALT, aumento da bilirrubina sérica</p> <p>Desconhecida Aumento da AST, aumento da γGT, aumento da proteína C-reativa</p>

* Ver a seguir as secções detalhadas

^a Notificações de casos (> 1) após o condicionamento à base de treossulfano obtidas de outras fontes

^b Pigmentação cor de bronze

^c Febre na ausência de neutropenia, onde a neutropenia é definida como uma CAN < 1,0 x 10⁹/l

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

A incidência global de infeções em 121 doentes pediátricos foi de 11,6% (14/121) e, portanto, comparável com a que é observada em adultos. A frequência foi mais elevada no grupo etário pediátrico dos 12-17 anos (6/39 [15,4%]) em comparação com crianças mais novas (7/59 [11,9%]).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Foi notificado um caso de uma segunda neoplasia maligna (síndrome mielodisplásica) numa criança cerca de 12 meses após o condicionamento à base de treossulfano para drepanocitose. Seis casos de segunda neoplasia maligna foram notificados por outros investigadores após o condicionamento à base de treossulfano. Cinco doentes pediátricos receberam um aloTCE para imunodeficiências primárias, isto é, doenças que por si só têm um maior risco de neoplasias. Os doentes desenvolveram síndrome mielodisplásica, leucemia linfoblástica aguda e sarcoma de Ewing. Um doente com linfocitose hemofagocítica desenvolveu leucemia mieloide crónica juvenil secundária.

Doenças do sangue e do sistema linfático

A duração mediana da neutropenia (percentis 25%/75%) foi de 22 (17, 26) dias em doentes pediátricos com doenças malignas e de 20 (15, 25) dias em doentes pediátricos com doenças não malignas.

Doenças do sistema nervoso

Foram notificadas convulsões, no contexto de uma infeção por encefalite num de 121 doentes pediátricos. Uma notificação de um ensaio iniciado por um investigador realizado em crianças com imunodeficiências primárias menciona cinco casos de convulsões, que ocorreram após outros regimes de condicionamento à base de treossulfano (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O efeito tóxico principal do treossulfano é uma mieloablação e pancitopenia profundas. Além disso, podem ocorrer acidose, toxicidade cutânea, náuseas, vômitos e gastrite. Na ausência de transplante de células estaminais hematopoiéticas, a dose recomendada de treossulfano constituiria uma sobredosagem. Não se conhece um antídoto específico do treossulfano. O estado hematológico deve ser frequentemente monitorizado e devem ser instituídas medidas de suporte vigorosas como medicamento indicado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, medicamentos alquilantes, código ATC: L01AB02

Mecanismo de ação

O treossulfano é um pró-fármaco de um alquilante bifuncional com atividade citotóxica sobre as células precursoras hematopoiéticas. A atividade do treossulfano é devida à conversão espontânea num produto intermédio monoepóxido e em L-diepoxibutano (ver secção 5.2).

Os epóxidos formaram centros nucleofílicos de alquilatos de ácido desoxirribonucleico (ADN), e podem induzir a formação de ligações cruzadas com o ADN que são consideradas responsáveis pela depleção de células estaminais e pelos efeitos antineoplásicos.

Efeitos farmacodinâmicos

O treossulfano possui uma ampla atividade antineoplásica e antileucémica. Esta atividade foi demonstrada em ratinhos e ratos com transplantes de linfomas/leucemias, de sarcomas e hepatomas, de xenoinxertos de tumores humanos, de biopsias e linhas celulares tumorais humanas.

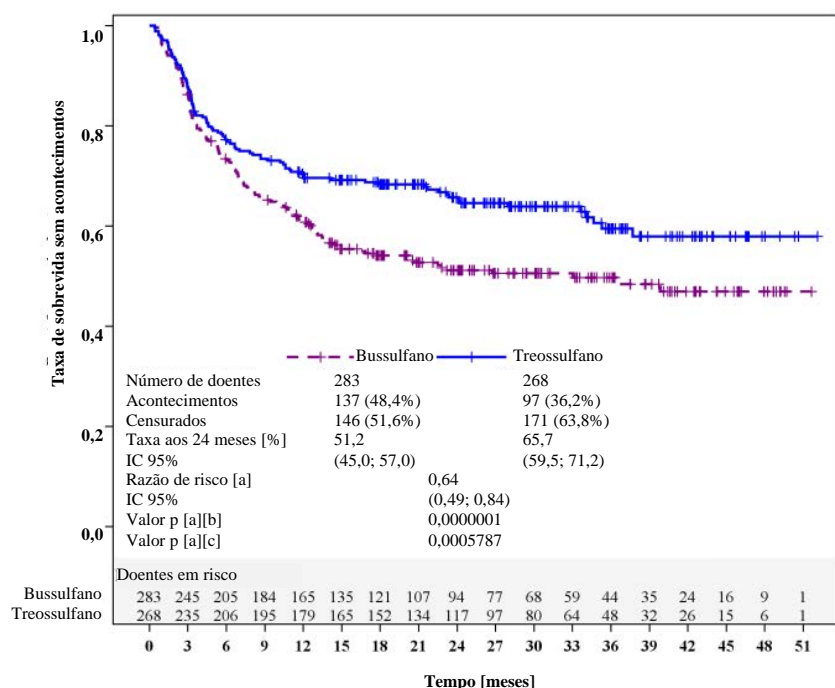
Os efeitos imunossupressores do treossulfano são atribuídos à sua toxicidade contra células progenitoras primitivas e diferenciadas, células T e NK, à redução de celularidade de órgãos linfoides primários e secundários e a um efeito de exclusão sobre a “tempestade de citocinas” que precede o desenvolvimento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) e está implicada na patogénese da doença veno-oclusiva.

Eficácia e segurança clínicas

No ensaio de referência de fase III, doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) ou com síndrome mielodisplásica (SMD) e com maior risco relativamente a terapêuticas padrão de condicionamento devido a uma idade mais avançada (≥ 50 anos) ou a comorbilidades (pontuação > 2 do índice de comorbilidade por transplante de células hematopoiéticas [HCT CI - haematopoietic cell transplantation comorbidity index]) foram aleatorizados para receber um regime condicionante com 3×10 g/m² de treossulfano associado à fludarabina (FT₁₀; n = 268) ou um regime de bussulfano intravenoso (dose total de 6,4 mg/kg) associado à fludarabina (FB2; n = 283), seguido de aloTCE. Sessenta e quatro por cento (64%) dos doentes tinha LMA e 36% tinha SMD. A idade mediana dos doentes era de 60 anos (intervalo de 31-70 anos); 25% dos doentes tinha mais de 65 anos.

O parâmetro de avaliação primário deste estudo foi a sobrevivência sem acontecimentos (SSA) após 2 anos. Os acontecimentos foram definidos como recorrência da doença, falência do enxerto ou morte (independentemente do que ocorresse primeiro). A não inferioridade de FT₁₀ *versus* o FB2 de referência foi provada estatisticamente. O valor p de 0,0005787 indica superioridade do treossulfano em comparação com o bussulfano (Figura 1).

Figura 1: Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida sem acontecimentos (conjunto completo de análise)



^a Ajustado ao tipo de dador como fator e ao grupo de risco e centro como estratos utilizando o modelo de regressão de Cox.

^b Para os testes de não inferioridade do treossulfano comparado com o bussulfano.

^c Para os testes de superioridade do treossulfano comparado com o bussulfano.

As análises da SSA ao fim de 2 anos de diversos subgrupos predefinidos (tipo de dador, grupo de risco, doença, grupo etário, pontuação do HCT CI, estado de remissão à entrada no estudo e várias combinações destes parâmetros) foram sempre a favor do regime com treossulfano (razão de risco [HR] de FT₁₀ vs. FB2 < 1), apenas com uma exceção (grupo de risco II de doentes com dador familiar compatível [DFC]; HR 1,18 [IC 95%: 0,61; 2,26]).

Os resultados adicionais estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados do tratamento aos 24 meses (conjunto de análise completo)

Parâmetro	Treossulfano	Bussulfano	Razão de risco ^b (IC 95%)	Valor p ^b
Número de doentes	268	283		
Sobrevida global ^a ; % (IC 95%)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Incidência cumulativa de recorrência/progressão; % (IC 95%)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Incidência cumulativa da mortalidade relacionada com transplantes; % (IC 95%)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Baseado em estimativas de Kaplan-Meier; ^b ajustado ao tipo de dador como fator e ao grupo de risco e centro utilizando o modelo de regressão de Cox.

Os resultados de DEvH estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Incidência cumulativa de DEvH (conjunto de análise completo)

Parâmetro	Treossulfano	Bussulfano	Valor p
Número de doentes	268	283	
DEvH aguda, todos os graus; % (IC 95%)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
DEvH aguda, Graus III/IV; % (IC 95%)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
DEvH crônica ^a ; % (IC 95%)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
DEvH crônica extensa ^a ; % (IC 95%)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Até 2 anos após o aloTCE			

A informação existente sobre o condicionamento à base de treossulfano (regime de FT₁₄ ± tiotepa; ver secção 4.2) em doentes adultos com doenças não malignas (NMD) é limitada. As indicações principais para um aloTCE com condicionamento com treossulfano em doentes adultos com NMD são hemoglobinopatias (p. ex. drepanocitose, talassemia major [TM]), deficiências imunitárias primárias, síndrome hemofagocítica, disfunção imunitária desreguladora e falência da medula óssea.

Num estudo, 31 doentes com NMD foram tratados com o regime de FT₁₄ mais globulina antitumoral. A idade dos doentes variou entre os 0,4 a 30,5 anos, e 29% tinha pontuações HCT-CI > 2. Todos os doentes aceitaram os enxertos, com um tempo mediano de enxertamento de neutrófilos de 21 (intervalo, 12–46) dias. A sobrevida global projetada de 2 anos foi de 90%. Observaram-se respostas completas à doença em 28 doentes (90%), conforme medidas pelos sintomas clínicos e ensaios laboratoriais (Burroughs LM *et al.*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Um grupo italiano tratou 60 doentes com TM (intervalo etário 1-37 anos; incluindo 12 adultos) com o regime de FT₁₄ mais tiotepa. Todos os doentes aceitaram o enxerto, exceto um que morreu no dia +11; o tempo mediano até à recuperação dos neutrófilos e plaquetas foi de 20 dias. Com um seguimento mediano de 36 meses (intervalo, 4–73), a probabilidade de sobrevida global aos 5 anos foi de 93% (IC 95% 83–97%). Não se observou qualquer diferença em termos de desfecho entre crianças e adultos (Bernardo ME *et al.*; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Uma comparação retrospectiva do condicionamento à base de treossulfano (n = 16) *versus* o condicionamento à base de bussulfano (n = 81) em doentes adultos, revelou taxas de sobrevida praticamente comparáveis (70,3 ± 15,1% *vs.* 69,3 ± 5,5%), enquanto que o risco de DEvH aguda foi mais baixo no grupo do treossulfano (razão de probabilidades de 0,28; IC 95% 0,12–0,67; P = 0,004) (Caocci G *et al.*; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

População pediátrica

A eficácia e segurança do condicionamento à base do treossulfano foram avaliadas em 70 doentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA), LMA, SMD ou com leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) que receberam um regime condicionante com treossulfano e fludarabina com (n = 65) ou sem (n = 5) tiotepa. A dose de treossulfano foi adaptada em função da ASC do doente e foram administrados 10, 12 ou 14 mg/m² de ASC por dia sob a forma de uma perfusão intravenosa de 2 horas nos dias -6, -5 e -4 antes da perfusão de células estaminais (dia 0). Um total de 37 doentes (52,9%) tinha menos de 12 anos.

Nenhum dos doentes teve falência primária do enxerto, mas um doente com LLA teve uma falência secundária do enxerto. A incidência de quimerismo completo do tipo de dador foi de 94,2% (IC 90%: 87,2–98,0%) na visita do dia +28, de 91,3% (IC 90%: 83,6–96,1%) na visita do dia +100 e de 91,2% (IC 90%: 82,4–96,5%) na visita do mês 12.

A sobrevida global aos 24 meses foi de 85,7% (IC 90%: 77,1–91,2%). Globalmente, 12 dos 70 doentes (17,1%) morreram, 8 doentes devido a recorrência/progressão e 4 doentes por causa relacionada com o transplante. A ausência de mortalidade relacionada com o transplante até ao

dia +100 após o TCE (parâmetro de avaliação primário) foi de 98,6% (IC 90%: 93,4–99,9%). Foi notificada uma morte relacionada com o tratamento/transplante até ao dia +100 após a TCEH. A mortalidade relacionada com o transplante aos 24 meses foi de 4,6% (IC 90%: 1,8–11,4%). Dezasseis doentes tiveram uma recorrência/progressão. A incidência cumulativa de recorrência/progressão foi de 23,0% (IC 90%: 14,7–31,3%) ao mês +24.

A eficácia e a segurança do condicionamento à base de treossulfano/fludarabina ± tiotepa foram avaliadas adicionalmente em 51 doentes com doenças não malignas (imunodeficiência primária, hemoglobinopatia, erros congénitos do metabolismo e síndromes de insuficiência da medula óssea). A dose de treossulfano foi adaptada em função da ASC do doente e foram administrados 10, 12 ou 14 mg/m² de ASC por dia sob a forma de uma perfusão intravenosa de 2 horas nos dias -6, -5 e -4 antes da perfusão de células estaminais (dia 0). O esquema posológico foi adaptado durante o ensaio em termos das categorias de ASC aplicadas para as diferentes doses, como consequência 2 doentes receberam uma dose superior comparativamente ao esquema posológico inicial. Cinquenta doentes avaliáveis tratados com o regime de condicionamento de referência de bussulfano/fludarabina ± tiotepa serviram como grupo de controlo ativo. A dose de bussulfano foi adaptada ao peso corporal do doente e foram administrados 3,2 mg/kg/dia e 4,8 mg/kg/dia nos dias -7, -6, -5 e -4. A maioria dos participantes no ensaio (84% nos dois braços) recebeu o regime intensificado com tiotepa administrado em 2 doses únicas de 5 mg/kg/peso corporal no dia -2. A maior parte dos doentes tinha entre 28 dias e 11 anos de idade (88,2% no braço do treossulfano e 80% no braço do bussulfano). O alfa não foi controlado para testes múltiplos neste ensaio. A incidência de ausência de mortalidade relacionada com o transplante (tratamento) até ao dia +100 (parâmetro de avaliação primário) foi de 100% (IC de 90%: 94,3%–100,0%) no braço do treossulfano e de 90% (IC de 90%: 80,1%–96,0%) no braço do bussulfano. A sobrevida global a um ano foi de 96,1% (IC de 90%: 88,0%–98,8%) com treossulfano e de 88,0% (IC de 90%: 77,9%–93,7%) com bussulfano. No total, 2 doentes (3,9%) no braço do treossulfano e 2 doentes (4,0%) no braço do bussulfano tiveram falência primária do enxerto, ao passo que a falência secundária do enxerto foi notificada em 9 doentes (18,4%) a receber condicionamento à base de treossulfano. A incidência de quimerismo completo do tipo de dador foi comparável entre os grupos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O treossulfano é um pró-fármaco que, em condições fisiológicas (pH 7,4; 37 °C), sofre uma conversão espontânea num produto intermédio monoepóxido e em L-diepoxibutano com uma semivida de 2,2 horas.

Absorção

Após administração intravenosa, os níveis plasmáticos máximos são atingidos no final do tempo de perfusão. Os níveis plasmáticos máximos (média ± DP) em doentes adultos após uma perfusão intravenosa de 2 horas de 10, 12 ou 14 g/m² de treossulfano foram, respetivamente, de 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml e 494 ± 126 µg/ml.

Distribuição

O treossulfano é rapidamente distribuído pelo organismo; contudo, a sua penetração através da barreira hematoencefálica é bastante limitada (ver secção 5.3). O volume de distribuição em doentes adultos é de cerca de 20–30 litros. Não se observou acumulação de doses com o tratamento diário recomendado em três dias consecutivos.

O treossulfano não se liga às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Em condições fisiológicas (pH 7,4, temperatura 37 °C), o treossulfano farmacologicamente inativo sofre uma conversão espontânea (não enzimática) no intermédio ativo monoepóxido (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxibutano-3,4-diol-4-metanossulfonato) e finalmente em L-diepoxibutano (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxibutano).

O treossulfano não inibe a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4 usando a testosterona como substrato. Porém, usando o midazolam como substrato, o treossulfano foi um inibidor reversível da CYP2C19 e 3A4. O treossulfano não inibe o transporte de substratos através de várias proteínas de transporte, com a exceção da P-gp e da MATE2 em concentrações muito altas.

Eliminação

As concentrações plasmáticas do treossulfano diminuem exponencialmente e são melhor descritas por um processo de eliminação de primeira ordem de acordo com um modelo bicompartimental. A semivida terminal ($T_{1/2\beta}$) do treossulfano administrado por via intravenosa (até 47 g/m²) é de, aproximadamente, 2 horas. Aproximadamente 25–40% da dose de treossulfano é excretada inalterada na urina em 24 horas, da qual quase 90% é excretada nas primeiras 6 horas após a administração.

Linearidade/não linearidade

Uma análise de regressão da área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$) *versus* a dose de treossulfano indicou uma correlação linear.

Compromisso renal e hepático

Não se efetuaram estudos farmacocinéticos com o treossulfano em doentes com compromisso renal ou hepático grave, porque estes doentes são geralmente excluídos de um aloTCE. Cerca de 25–40% do treossulfano é excretado na urina; contudo, não se observou uma influência da função renal na depuração renal do treossulfano.

População pediátrica

O cálculo convencional da dose, baseado simplesmente na ASC, resulta numa exposição significativamente mais elevada (AUC) de crianças mais pequenas e de bebés com uma baixa ASC em comparação com os adolescentes ou adultos. Por conseguinte, a posologia do treossulfano em doentes pediátricos deve ser adaptada à ASC (ver secção 4.2), o que resulta numa exposição ao treossulfano comparável em crianças de todos os grupos etários, correspondendo a uma exposição a uma dose de 3 x 14 g/m² nos adultos.

A semivida terminal média aparente do treossulfano foi comparável entre grupos etários diferentes e variou entre 1,3 e 1,6 horas.

A avaliação da FC/FD não revelou uma alteração significativa no tempo até enxerto em função da AUC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tratamento intravenoso subcrónico de quatro semanas em ratos resultou em alterações hematológicas na forma de níveis reduzidos de leucócitos e granulócitos neutrofilicos, pesos relativos do baço e timo reduzidos no contexto de uma atrofia linfóide e depressão da medula óssea. Foram observados casos de infiltração linfohistiocítica na musculatura esquelética e alterações histopatológicas na bexiga. Os sinais de hematúria foram detetados preferencialmente nos machos. Devido ao seu mecanismo de ação alquilante, o treossulfano é classificado como um composto genotóxico com potencial carcinogénico. Não foram realizados estudos específicos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com o treossulfano em animais. Contudo, durante os testes de toxicidade crónica em ratos, a espermatogénese e a função ovárica foram significativamente afetadas. Dados publicados na literatura citaram a gonadotoxicidade do treossulfano em ratinhos machos e fêmeas na pré-puberdade e puberdade.

Os dados publicados respeitantes ao tratamento de ratinhos e ratos com L-diepoxibutano (o produto de transformação alquilante do treossulfano) revelaram alterações da fertilidade e do desenvolvimento uterino e ovárico e dos espermatozoides.

Estudos em animais juvenis

Em estudos de toxicidade em ratos juvenis, o treossulfano induziu um ligeiro atraso do crescimento físico e altura de abertura da vagina ligeiramente retardada em fêmeas. Observou-se uma penetração muito baixa da barreira hematoencefálica pelo treossulfano em ratos. As concentrações de treossulfano no tecido cerebral foram cerca de 95%–98% mais baixas do que no plasma. Contudo, detetou-se uma exposição aproximadamente 3 vezes mais elevada no tecido cerebral de ratos juvenis em comparação com adultos jovens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

5 anos

Solução para perfusão reconstituída

Após a reconstituição com solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%), a estabilidade física e química foi demonstrada durante 3 dias a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Não conservar no frigorífico (2 °C–8 °C), porque pode causar precipitação.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I, com rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio, contendo 1 g de treossulfano.

Trecondi 5 g pó para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I, com rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio, contendo 5 g de treossulfano.

Trecondi é apresentado em embalagens de 1 ou 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Como com todas as substâncias citotóxicas, devem ser tomadas as precauções apropriadas sempre que se manusear o treossulfano.

O medicamento deve ser reconstituído por pessoal formado. Durante o manuseamento do treossulfano, deve evitar-se a inalação, o contacto com a pele ou o contacto com membranas mucosas (recomenda-se usar luvas descartáveis de proteção, óculos de proteção, bata e máscara). As zonas contaminadas do corpo devem ser cuidadosamente lavadas com água e sabão, os olhos devem ser lavados com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Recomenda-se, se possível, trabalhar numa bancada de segurança especial, equipada com fluxo laminar com folha de alumínio descartável absorvente, impermeável a líquidos. Devem ser tomados cuidado e precauções adequados na eliminação dos itens (seringas, agulhas, etc.) utilizados para reconstituir medicamentos citotóxicos. Utilizar adaptadores Luer-lock em todas as seringas e conjuntos. Recomenda-se a utilização de agulhas de maior calibre para minimizar a pressão e a possível formação de aerossóis. Estes também podem ser reduzidos utilizando uma agulha com sistema de evacuação.

Deve impedir-se que as mulheres grávidas manuseiem citotóxicos.

Instruções de reconstituição do treossulfano:

1. O treossulfano é reconstituído no recipiente de vidro de origem. As soluções reconstituídas de treossulfano podem ser misturadas num frasco para injetáveis de vidro maior, num saco de PVC ou num saco de PE.
2. Para evitar problemas de solubilidade, aqueça o solvente, a solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%), a 25 °C–30 °C (não superior), utilizando por exemplo um banho-maria.
3. Remova cuidadosamente o pó de treossulfano da superfície interior do frasco para injetáveis por agitação. Este procedimento é muito importante, porque a humedificação do pó que adere à superfície produz aglutinação. Se esta ocorrer, agite vigorosamente o frasco para injetáveis e torne a dissolver o pó aglutinado.
4. Reconstitua cada frasco para injetáveis de Trecondi contendo 1 g de treossulfano em 20 ml de solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) pré-aquecida (máximo 30 °C), por agitação. Reconstitua cada frasco para injetáveis de Trecondi contendo 5 g de treossulfano em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) pré-aquecida (máximo 30 °C), por agitação.

Para a preparação da solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) podem misturar-se volumes equivalentes de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e de água para preparações injetáveis.

A solução reconstituída contém 50 mg de treossulfano por ml e tem o aspeto de uma solução límpida, incolor. As soluções que apresentarem quaisquer sinais de precipitação não devem ser utilizadas.

O treossulfano tem potencial mutagénico e carcinogénico. Os resíduos do medicamento assim como todos os materiais que foram utilizados para a reconstituição e administração têm de ser destruídos em conformidade com os procedimentos padrão aplicáveis a antineoplásicos, respeitando a legislação atual relacionada com a eliminação de resíduos perigosos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 frasco para injetáveis)

EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 frascos para injetáveis)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 frasco para injetáveis)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 frascos para injetáveis)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2019
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão
Trecondi 5 g pó para solução para perfusão
treossulfano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 g de treossulfano.
Cada frasco para injetáveis contém 5 g de treossulfano.

Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 50 mg de treossulfano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.

1 g

5 g

1 frasco para injetáveis

5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Têm de ser seguidas as normas de orientação para a eliminação segura de antineoplásicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 frasco para injetáveis)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 frascos para injetáveis)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 frasco para injetáveis)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 frascos para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão
Trecondi 5 g pó para solução para perfusão
treossulfano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 g de treossulfano.
Cada frasco para injetáveis contém 5 g de treossulfano.

Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 50 mg de treossulfano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.

1 g
5 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 frasco para injetáveis)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 frascos para injetáveis)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 frasco para injetáveis)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 frascos para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão

Trecondi 5 g pó para solução para perfusão

treossulfano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trecondi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Trecondi
3. Como utilizar Trecondi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Trecondi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trecondi e para que é utilizado

Trecondi contém a substância ativa treossulfano, que pertence a um grupo de medicamentos designados por agentes alquilantes. O treossulfano é utilizado para preparar doentes para um transplante de medula óssea (transplante de células estaminais hematopoiéticas). O treossulfano destrói as células da medula óssea e permite o transplante de novas células da medula óssea, o que leva à produção de células sanguíneas saudáveis.

Trecondi é utilizado como **tratamento antes do transplante de células estaminais do sangue** em adultos e em adolescentes e crianças com mais de um mês de idade com cancro e doenças não cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Trecondi

Trecondi não lhe pode ser administrado

- se tem alergia ao treossulfano,
- se tem uma infeção ativa não controlada,
- se tem doenças graves do coração, pulmões, fígado ou rins,
- se tem uma doença hereditária de reparação do ADN (ácido desoxirribonucleico), uma afeção que diminui a capacidade para reparar o ADN (que transporta a sua informação genética),
- se está grávida ou se pensa que pode estar grávida.

Advertências e precauções

Trecondi é um medicamento que mata as células (citotóxico) e que é utilizado para diminuir o número de células do sangue. Na dose recomendada, este é o efeito desejado. Fará regularmente análises ao sangue durante o tratamento para verificar se as contagens das suas células do sangue não diminuem para um valor demasiado baixo.

A fim de evitar e tratar infeções, ser-lhe-ão administrados medicamentos, por exemplo antibióticos, antifúngicos ou antivirais.

Trecondi pode aumentar o risco de ter outro cancro no futuro.

Como a inflamação da mucosa oral é um efeito secundário frequente deste medicamento, deve prestar atenção a uma higiene oral adequada. Recomenda-se a utilização de medidas preventivas como soluções para lavagem da boca (p. ex., com protetores de barreira, antimicrobianos) ou de aplicação de gelo na cavidade oral (diminui o fluxo de sangue na mucosa oral e reduz a quantidade de treossulfano que atinge as células).

Não pode receber vacinas vivas durante o tratamento com treossulfano.

Trecondi pode causar sintomas de menopausa (ausência de períodos menstruais).

Crianças e adolescentes

Podem ocorrer muito raramente crises epiléticas (convulsões) em bebés com menos de 4 meses de idade. As crianças com menos de 1 ano podem ter efeitos indesejáveis mais graves que afetam a respiração do que as crianças mais velhas. A sua criança será monitorizada para deteção de sinais de efeitos indesejáveis que afetam os nervos e problemas respiratórios.

A erupção na pele na zona das fraldas com formação assadura na área em redor do ânus (perianal) pode ocorrer em lactentes, bebés e crianças que usam fraldas porque o treossulfano eliminado na urina pode lesar a pele. Portanto, as fraldas devem ser mudadas frequentemente durante o período de 6-8 horas após cada dose deste medicamento.

Não existe informação suficiente sobre a utilização de treossulfano em crianças com menos de 1 mês de idade.

Outros medicamentos e Trecondi

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não pode engravidar durante o tratamento com este medicamento e até 6 meses após o tratamento. Utilize um método contraceptivo eficaz enquanto estiver, ou o seu parceiro estiver, a receber este medicamento.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Deve parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

Se for um homem que está a ser tratado com este medicamento não deve conceber uma criança durante e até 6 meses após o tratamento.

Este medicamento pode torná-la infértil e existe a possibilidade de não poder engravidar depois do tratamento com o mesmo. Se estiver preocupada com o facto de ter filhos, discuta este assunto com o seu médico antes do tratamento. Os homens devem aconselhar-se sobre a possibilidade de conservação do esperma antes do início da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar náuseas, vómitos e tonturas que podem diminuir a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver quaisquer efeitos, não conduza ou utilize máquinas.

3. Como utilizar Trecondi

Utilização em adultos

Este medicamento é utilizado em associação com a fludarabina.

A dose recomendada é 10-14 g/m² da área de superfície corporal (calculada usando a sua altura e peso).

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento é utilizado em associação com a fludarabina e, na maioria dos casos, também com tiotepa. A dose recomendada é de 10-14 g/m² da área de superfície corporal.

Como é administrado Trecondi

Este medicamento ser-lhe-á administrado pelo seu médico. É administrado gota-a-gota (perfusão) numa veia durante 2 horas por um período de 3 dias, antes da perfusão de células estaminais do sangue.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Os efeitos indesejáveis mais graves da terapêutica com treossulfano ou do procedimento de transplante incluem:

- diminuição das contagens das células do sangue que é o efeito desejado do medicamento para o preparar para a sua perfusão de transplante (todos os doentes: muito frequente)
- infeções causadas por bactérias, vírus e fungos (adultos: frequente; crianças e adolescentes: muito frequente)
- bloqueio de uma veia no fígado (adultos: pouco frequente; crianças e adolescentes: desconhecido)
- inflamação dos pulmões (pneumonite) (adultos: pouco frequente)

O seu médico monitorizará regularmente as suas contagens de células no sangue e as enzimas do fígado para detetar e controlar estes acontecimentos.

Adultos

Uma lista de todos os outros efeitos indesejáveis é apresentada a seguir de acordo com a sua frequência.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- diminuição das contagens dos glóbulos brancos com febre (neutropenia febril)
- inflamação do revestimento de várias zonas do corpo, especialmente na boca (podendo causar úlceras), diarreia, náuseas, vómitos
- cansaço
- aumento do nível da bilirrubina (um pigmento do fígado, muitas vezes um sinal de problemas no fígado) no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeção do sangue (sépsis)
- reações alérgicas
- diminuição do apetite
- problemas em dormir (insónia)
- dores de cabeça, tonturas
- alterações e anomalias do ritmo do coração (o batimento do coração é irregular, demasiado rápido ou demasiado lento)
- tensão arterial elevada ou baixa, rubor
- dificuldade em respirar, hemorragia do nariz

- dor na boca, inflamação do estômago, indisposição de estômago, dor de barriga (abdominal), prisão de ventre, dificuldade em engolir, dor no esôfago ou no estômago
- um tipo de erupção na pele com manchas vermelhas planas ou com elevações vermelhas na pele (erupção na pele maculopapular), manchas vermelhas na pele (púrpura), vermelhidão da pele (eritema), síndrome mão-pé (palmas das mãos ou plantas dos pés com formigueiros, dormência, inchaço doloroso ou vermelhas), comichão, queda de cabelo
- dor nos braços ou pernas, dor nas costas, dor nos ossos, dor nas articulações
- diminuição súbita da função dos rins, sangue na urina
- retenção de líquidos no corpo que causam inchaço (edema), febre, arrepios
- aumentos das enzimas do fígado, aumento da proteína-C reativa (um marcador de inflamação no corpo), aumento de peso, perda de peso

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- controlo anormal do nível de açúcar no sangue, incluindo um nível elevado ou baixo do açúcar no sangue
- confusão
- hemorragia no cérebro, problemas nos nervos dos braços ou das pernas com sintomas como dormência, diminuição ou aumento da sensibilidade, formigueiros, ardor com sensação dolorosa (neuropatia sensorial periférica)
- sensação de tudo a andar à roda (vertigens)
- nódoas negras
- líquido à volta do pulmão (derrame pleural), inflamação da garganta, inflamação ou dor da laringe, soluços
- hemorragia na boca, sensação de distensão abdominal, boca seca
- um tipo de erupção na pele com manchas vermelhas e, por vezes, com áreas roxas ou com bolhas no centro (eritema multiforme), acne, erupção na pele, pele seca
- dor muscular
- dor do trato urinário
- dor no peito não relacionada com problemas de coração, dor
- aumento do nível de fosfatase alcalina no sangue (o médico verificará isto)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- afeção com risco de vida após infeção na circulação sanguínea (choque séptico)
- um cancro diferente causado pelo tratamento quimioterapêutico (segunda neoplasia maligna)
- aumento da acidez do sangue
- função anormal do cérebro (encefalopatia), agitação, movimentos repetitivos ou involuntários e fala rápida (doença extrapiramidal), desmaio, sensação de formigueiros, picadas ou dormência (parestesia)
- olho seco
- o coração não bombeia o sangue suficiente para as necessidades do corpo (insuficiência cardíaca), ataque de coração, líquido no saco que envolve o coração (derrame pericárdico)
- bloqueio de um vaso de sangue (embolia)
- dor de garganta, rouquidão, tosse
- hemorragia gastrointestinal, inflamação do cólon, inflamação do esôfago, inflamação do ânus
- lesão do fígado causada por medicamentos, aumento de volume do fígado
- inflamação da pele (dermatite), morte do tecido da pele, úlcera de pele, pigmentação cor de bronze da pele
- insuficiência dos rins, inflamação da bexiga com hemorragia (cistite hemorrágica), dor ao urinar (disúria)
- aumento do nível de desidrogenase láctica no sangue (uma substância que indica lesão dos tecidos ou das células)

Crianças e adolescentes

Uma lista de todos os outros efeitos indesejáveis é apresentada a seguir de acordo com a sua frequência.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- inflamação da mucosa especialmente na boca (com úlceras), diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal
- lesão do fígado
- comichão, queda de cabelo
- febre
- aumento do nível no sangue de uma enzima do fígado (ALT)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça
- dor de garganta, hemorragia do nariz
- dificuldade em engolir, inflamação do ânus, dor na boca
- vermelhidão e descamação da maior parte da pele do corpo (dermatite esfoliativa), um tipo de erupção na pele com manchas vermelhas planas ou com elevações vermelhas na pele (erupção na pele maculopapular), erupção na pele, vermelhidão da pele (eritema), urticária, dor na pele, pigmentação cor de bronze da pele
- arrepios
- aumento do nível no sangue de uma enzima do fígado (AST) e da bilirrubina (um pigmento do fígado, muitas vezes um sinal de problemas no fígado), aumento da proteína C-reativa (um marcador de inflamação no organismo)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- um cancro diferente causado pelo tratamento quimioterapêutico (segunda neoplasia maligna)
- diminuição das contagens dos glóbulos brancos com febre (neutropenia febril)
- menos ácido do que é normal no sangue (alcalose), nível anormal de eletrólitos no sangue, diminuição do nível de magnésio no sangue, diminuição do apetite
- convulsões, sensação de formigues, picadas ou dormência (parestesia)
- hemorragia no olho, olho seco
- derrame de líquido dos capilares (pequenos vasos sanguíneos), tensão arterial elevada, tensão arterial baixa
- diminuição do fornecimento de oxigénio a zonas do corpo (hipoxia), tosse
- inflamação do cólon, indisposição de estômago, inflamação do revestimento do reto, dor nas gengivas, dor no esófago, prisão de ventre
- aumento de volume do fígado
- úlcera na pele, um tipo de erupção na pele com manchas vermelhas e, por vezes, com áreas roxas com bolhas no centro (eritema multiforme), uma doença da pele com bolhas cheias de líquido (dermatite bolhosa), acne, síndrome mão-pé (palmas das mãos ou plantas dos pés com formigues, dormência, inchaço doloroso ou vermelhas), erupção na pele na zona das fraldas com formação de úlceras na área em redor do ânus
- dor nos braços ou pernas
- diminuição da função dos rins, insuficiência dos rins, inflamação da bexiga (cistite), sangue na urina
- vermelhidão da pele do escroto, dor no pénis
- acumulação de fluidos nos tecidos o que causa inchaço do rosto, fadiga, dor
- aumento do nível no sangue de uma enzima do fígado (gama-glutamil transferase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trecondi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a informação que se segue destinada aos profissionais de saúde.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trecondi

A substância ativa é o treossulfano. Este medicamento não contém outros componentes.

Trecondi 1 g pó para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de pó contém 1 g de treossulfano.

Trecondi 5 g pó para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de pó contém 5 g de treossulfano.

Após a reconstituição, 1 ml da solução contém 50 mg de treossulfano.

Qual o aspeto de Trecondi e conteúdo da embalagem

Pó cristalino branco num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio.

Trecondi é apresentado em embalagens contendo cada 1 ou 5 frascos para injetáveis (vidro tipo I).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

Este folheto foi revisto pela última vez em <{\MM/AAAA}><{\mês AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como com todas as substâncias citotóxicas, devem ser tomadas as precauções apropriadas sempre que se manusear o treossulfano.

O medicamento deve ser reconstituído por pessoal formado. Durante o manuseamento do treossulfano, deve evitar-se a inalação, o contacto com a pele ou o contacto com membranas mucosas (recomenda-se usar luvas descartáveis de proteção, óculos de proteção, bata e máscara). As zonas contaminadas do corpo devem ser cuidadosamente lavadas com água e sabão, os olhos devem ser lavados com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Recomenda-se, se possível, trabalhar numa bancada de segurança especial, equipada com fluxo laminar com folha de alumínio descartável absorvente, impermeável a líquidos. Devem ser tomados cuidados e precauções adequados na eliminação dos itens (seringas, agulhas, etc.) utilizados para reconstituir medicamentos citotóxicos. Utilizar adaptadores Luer-lock em todas as seringas e conjuntos. Recomenda-se a utilização de agulhas de maior calibre para minimizar a pressão e a possível formação de aerossóis. Estes também podem ser reduzidos utilizando uma agulha com sistema de evacuação.

Deve impedir-se que as mulheres grávidas manuseiem citotóxicos.

Instruções de reconstituição do treossulfano:

1. O treossulfano é reconstituído no recipiente de vidro de origem. As soluções reconstituídas de treossulfano podem ser misturadas num frasco para injetáveis de vidro maior, num saco de PVC ou num saco de PE.
2. Para evitar problemas de solubilidade, aqueça o solvente, a solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%), a 25 °C–30 °C (não superior), utilizando por exemplo um banho-maria.
3. Remova cuidadosamente o pó de treossulfano da superfície interior do frasco para injetáveis por agitação. Este procedimento é muito importante, porque a humedificação do pó que adere à superfície produz aglutinação. Se esta ocorrer, agite vigorosamente o frasco para injetáveis e torne a dissolver o pó aglutinado.
4. Reconstitua cada frasco para injetáveis de Treondi contendo 1 g de treossulfano em 20 ml de solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) pré-aquecida (máximo 30 °C), por agitação. Reconstitua cada frasco para injetáveis de Treondi contendo 5 g de treossulfano em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) pré-aquecida (máximo 30 °C), por agitação.

Para a preparação da solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) podem misturar-se volumes equivalentes de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e de água para preparações injetáveis.

Solução para perfusão reconstituída

A solução reconstituída contém 50 mg de treossulfano por ml e tem o aspeto de uma solução límpida, incolor. As soluções que apresentarem quaisquer sinais de precipitação não devem ser utilizadas.

Após reconstituição com solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%), a estabilidade física e química foi demonstrada durante 3 dias a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Não conservar a solução reconstituída no frigorífico (2 °C–8 °C), porque pode causar precipitação.

O treossulfano tem potencial mutagénico e carcinogénico. Os resíduos do medicamento assim como todos os materiais que foram utilizados para a reconstituição e administração têm de ser destruídos em conformidade com os procedimentos padrão aplicáveis a antineoplásicos, respeitando a legislação atual relacionada com a eliminação de resíduos perigosos.