

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 5 g treosulfana.

Po rekonstituciji v skladu s poglavjem 6.6, 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg treosulfana.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel kristalen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Treosulfan v kombinaciji s fludarabinom je indiciran kot del pripravljalnega zdravljenja (kondicioniranja) pred transplantacijo alogenih krvotvornih matičnih celic (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - alloHSCT) pri odraslih bolnikih in pri pediatričnih bolnikih starejših od enega meseca z malignimi in nemalignimi boleznimi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje treosulfana mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje s pripravljalnim zdravljenjem, ki mu sledi alloHSCT.

Odmerjanje

Odrasli z maligno boleznijo

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom.

Priporočeni odmerek in razpored dajanja sta:

- Treosulfan 10 g/m² telesne površine (body surface area – BSA) na dan v obliki dveurne intravenske infuzije, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -4, -3, -2) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -6, -5, -4, -3, -2) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom na dneve -4, -3, -2 (shema FT₁₀).

Odrasli z nemaligno boleznijo

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom s tiotepo ali brez nje.

Priporočeni odmerek in razpored dajanja sta:

- Treosulfan 14 g/m² telesne površine (body surface area – BSA) na dan v obliki dveurne intravenske infuzije, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -6, -5, -4) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -7, -6, -5, -4, -3) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom na dneve -6, -5, -4 (shema FT₁₄).
- Tiotepa 5 mg/kg dvakrat na dan v obliki dveh intravenskih infuzij v času 2-4 ur na dan -2 pred infuzijo matičnih celic (dan 0).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija, starejša od 1 meseca

Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom, s tiotepo (intenzivirana shema; shema FT₁₀₋₁₄TT) ali brez tiotepe (shema FT₁₀₋₁₄).

Priporočeni odmerek in razpored dajanja sta:

- Treosulfan 10-14 g/m² telesne površine (body surface area - BSA) na dan v obliki dveurne intravenske infuzije, ki jo dajemo tri zaporedne dni (dnevi -6, -5, -4) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek treosulfana je 30-42 g/m²;
Odmerek treosulfana moramo prilagoditi bolnikovi telesni površini kot sledi (glejte poglavje 5.2):

Telesna površina (m ²)	Odmerek treosulfana (g/m ²)
< 0,4	10,0
od ≥ 0,4 do < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² telesne površine na dan v obliki polurne intravenske infuzije, ki jo dajemo pet zaporednih dni (dnevi -7, -6, -5, -4, -3) pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Skupni odmerek fludarabina je 150 mg/m²;
- Treosulfan je treba dati pred fludarabinom.
- Tiotepa (intenzivirana shema 5 mg/kg dvakrat na dan) v obliki dveh intravenskih infuzij v času 2-4 ur na dan -2 pred infuzijo matičnih celic (dan 0).

Varnost in učinkovitost treosulfana pri otrocih, mlajših od 1 meseca, še nista bili dokazani.

Starejši

Pri nobeni podskupini starejše populacije ni potrebno prilagajanje odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Pri blagi ali zmerni okvari prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa treosulfan kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Treosulfan je namenjen za intravensko uporabo v obliki dveurne infuzije.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokoivanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pri ravnanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami. Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili.

Zdravilo moramo dajati intravensko z uporabo varne tehnike za preprečitev ekstravazacije (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino
- aktivne neobvladane infekcijske bolezni
- huda sočasna okvara srca, pljuč, jeter ali ledvic
- Fanconijeva anemija in druge bolezni popravljanja prelomov DNA
- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- uporaba živega cepiva

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Močna mielosupresija s pancitopenijo je želeni terapevtski učinek pripravljalnega zdravljenja na podlagi treosulfana, ki nastopi pri vseh bolnikih. Zato je priporočljivo pogosto spremljanje števila krvničk do okrevanja krvotvornega sistema.

Med fazami hude nevtropenije (mediano trajanje nevtropeničnega obdobja je 14-17,5 dni pri odraslih in 20–22 dni pri pediatričnih bolnikih) se zveča tveganje okužb. Zato pride v poštev profilaktično ali empirično zdravljenje proti okužbam (bakterijskim, virusnim, glivičnim). Podporo v obliki rastnih faktorjev (G-CSF, GM-CSF), trombocitov in/ali rdečih krvničk dajemo, kadar je indicirana.

Sekundarne maligne bolezni

Sekundarne maligne bolezni so dokazane komplikacije pri dolgoročno preživelih bolnikih po alloHSCT. Ni znano, koliko k njihovem pojavljanju prispeva treosulfan. Bolniku je treba razložiti možno tveganje druge maligne bolezni. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri ljudeh, je Mednarodna agencija za raziskave raka (International Agency for Research on Cancer - IARC) klasificirala treosulfan kot rakotvorno snov za ljudi.

Mukozitis

Oralni mukozitis (vključno z zelo hudim) je zelo pogost neželeni učinek kondicioniranja na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT (glejte poglavje 4.8). Priporočljiva je uporaba profilakse mukozitisa (npr. lokalna protimikrobna sredstva, sredstva za zaščito pregrade, led in ustrezna oralna higiena).

Cepiva

Sočasna uporaba živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva.

Plodnost

Treosulfan lahko zmanjša plodnost. Zato je treba moškim, ki se zdravijo s treosulfanom, svetovati, naj med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti zaradi zdravljenja s treosulfanom.

Pri bolnicah pred menopavzo se pogosto pojavita supresija jajčnikov in amenoreja s simptomi menopavze (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Epileptični napadi

Obstajajo posamezna poročila o epileptičnih napadih pri dojenčkih (starih ≤ 4 mesece) s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi po pripravljalnem zdravljenju s treosulfanom v kombinaciji s fludarabinom ali ciklofosfamidom. Zato je treba dojenčke, stare ≤ 4 mesece, spremljati glede znakov nevroloških neželenih učinkov. Čeprav ni bilo mogoče dokazati, da je bil vzrok treosulfan, pride pri otrocih, mlajših od 1 leta, v poštev uporaba profilakse s klonazepamom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kondicioniranjem na podlagi treosulfana, obstaja značilna povezava med starostjo in toksičnostjo za dihalo.

Pri otrocih, mlajših od enega leta (predvsem z nemalignimi boleznimi, posebno imunskimi pomanjkljivostmi), je bila pogostejša respiracijska toksičnost stopnje III/IV, mogoče zaradi okužb pljuč, ki so že obstajale pred začetkom pripravljalnega zdravljenja.

Plenični izpuščaji

Plenični izpuščaji se lahko pojavijo pri majhnih otrocih zaradi izločanja treosulfana v urin. Zato je treba do 6-8 ur po vsaki infuziji treosulfana pogosto menjavati plenice.

Ekstravazacija

Treosulfan velja za iritant. Pri intravenskem dajanju je treba uporabljati varno tehniko. Če posumimo na ekstravazacijo, je treba izvesti splošne varnostne ukrepe. Za noben specifičen ukrep ni bilo dokazano, da bi bil posebej priporočljiv.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri kemoterapiji z velikimi odmerki niso opazili medsebojnega delovanja treosulfana z drugimi zdravili.

Natančne študije *in vitro* niso popolnoma izključile možnih interakcij med visokimi koncentracijami treosulfana v plazmi in substrati CYP3A4, CYP2C19 ali P-glikoproteina (P-gp). Farmakokinetično modeliranje na podlagi fiziologije je napovedalo šibko (razmerje $AUC \geq 1,25$ in < 2) do zmerno (razmerje $AUC \geq 2$ in < 5) interakcijo s CYP3A4, šibko interakcijo s CYP2C19 in zanemarljivo (razmerje $AUC < 1,25$) interakcijo s P-gp. Zato med zdravljenjem s treosulfanom ne smemo dajati zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina), ki so substrati za CYP3A4 ali CYP2C19. Glede na čas dajanja vseh zdravil in ustrezne farmakokinetične lastnosti zdravil, ki se uporabljajo sočasno (npr. razpolovni čas), se lahko možnost medsebojnega delovanja zmanjša tako, da »ni medsebojnega delovanja« (razmerje $AUC < 1,25$), če se vsa zdravila, ki se uporabljajo sočasno, dajo 2 uri pred 2-urno intravensko infuzijo treosulfana ali 8 ur po njej.

Vpliv treosulfana na farmakokinetiko fludarabina ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi treosulfana v nosečnosti ni podatkov. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Treosulfan je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se treosulfan izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s treosulfanom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Treosulfan lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 4.4). Moški naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti.

Kot je znano za druga alkilirajoča sredstva za kondicioniranje, lahko tudi treosulfan pri ženskah pred menopavzo povzroči supresijo jajčnikov in amenorejo s simptomi menopavze.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Treosulfan ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetno bi nekateri neželeni učinki treosulfana, na primer navzea, bruhanje ali omotica, vplivali na te funkcije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Močna mielosupresija/pancitopenija je želeni terapevtski učinek pripravljalnega zdravljenja in nastopi pri vseh bolnikih. Število krvničk se po HSCT navadno popravi.

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinki (odrasli/pediatrični bolniki) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT, vključujejo celokupne okužbe (10,1 %/11,6 %), bolezni prebavil (navzea [38,0 %/26,4 %], stomatitis [36,4 %/66,1 %], bruhanje [22,5 %/42,1 %], driska [14,4 %/33,1 %], bolečina v trebuhu [9,6 %/17,4 %]), utrujenost (14,4 %/1,7 %), hepatotoksičnost (0,3 %/26,4 %), febrilna nevtropenija (10,1 %/1,7 %), zmanjšanje apetita (8,0 %/0,8 %), makulopapulozni izpuščaj (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopecija (1,5 %/9,9 %), pireksija (4,1 %/13,2 %), edemi (6,2 %/0,8 %), izpuščaj (0,7 %/5,8 %) in zvišanje alanin-transaminaze (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartat-transaminaze (AST [4,1 %/6,6 %]) in bilirubina (17,1 %/6,6 %).

Odrasli

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici v nadaljevanju, izvirajo iz 5 kliničnih preskušanj (v katera je bilo vključenih skupaj 613 bolnikov), v katerih so raziskovali treosulfan v kombinaciji s fludarabinom kot pripravljalno zdravljenje pred alloHSCT pri odraslih bolnikih. Treosulfan so dajali v razponu odmerkov 10-14 g/m² BSA 3 zaporedne dni.

Neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni*	Pogosti Okužbe (bakterijske, virusne, glivične), sepsa ^a Neznana pogostnost Septični šok ^c	Pogosti Okužbe (bakterijske, virusne, glivične), sepsa ^a Neznana pogostnost Septični šok ^c
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Neznana pogostnost Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem	Neznana pogostnost Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija, febrilna nevtropenija	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija, febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti Preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti Zmanjšan apetit Občasni Zmanjšana toleranca za glukozo, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo Neznana pogostnost Acidoza ^b	Pogosti Zmanjšan apetit Občasni Zmanjšana toleranca za glukozo, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo Neznana pogostnost Acidoza ^b
Psihiatrične motnje	Pogosti Nespečnost Občasni Stanje zmedenosti	Neznana Stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	Pogosti Glavobol, omotica Občasni Intrakranialna krvavitev, periferna senzorična nevropatija Neznana pogostnost Encefalopatija, ekstrapiramidna bolezen, sinkopa, parestezije	Občasni Glavobol Neznana pogostnost Encefalopatija, intrakranialna krvavitev, sinkopa, periferna senzorična nevropatija
Očesne bolezni	Neznana pogostnost Suho oko	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni Vrtoglavica	
Srčne bolezni*	Pogosti Srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija, sinusna aritmija) Neznana pogostnost Zastoj srca, popuščanje srca, miokardni infarkt, perikardialni izliv	Občasni Srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija, sinusna aritmija) Neznana pogostnost Zastoj srca, miokardni infarkt

Organski sistem	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4/pogostnost
Žilne bolezni	<p>Pogosti Hipertenzija, hipotenzija, rdečica</p> <p>Občasni Hematom</p> <p>Neznana pogostnost Embolija</p>	<p>Občasni Hipertenzija</p> <p>Neznana pogostnost Embolija</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Pogosti Dispnea, epistaksa</p> <p>Občasni Pnevmonitis, plevralni izliv, faringitis ali laringitis, orofaringealna bolečina, kolcanje</p> <p>Neznana pogostnost Bolečina v grlu, kašelj, disfonija</p>	<p>Občasni Dispnea</p> <p>Neznana pogostnost Pnevmonitis, plevralni izliv, faringitis, epistaksa</p>
Bolezni prebavil*	<p>Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bruhanje</p> <p>Pogosti Bolečina v ustih, gastritis, dispepsija, zaprtje, disfagija, bolečina v trebuhu, bolečina v požiralniku ali prebavilih</p> <p>Občasni Krvavitev v ustih, napihnjenost trebuha, suha usta</p> <p>Neznana pogostnost Krvavitev v želodec, nevtropenični kolitis, ezofagitis, analno vnetje</p>	<p>Pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bolečina v trebuhu</p> <p>Občasni Bruhanje, bolečina v ustih, disfagija, bolečina v požiralniku ali prebavilih</p> <p>Neznana pogostnost Krvavitev v želodec ali v ustih, nevtropenični kolitis</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	<p>Občasni Venookluzivna bolezen jeter</p> <p>Neznana pogostnost Hepatotoksičnost, hepatomegalija</p>	<p>Neznana pogostnost Venookluzivna bolezen jeter, hepatotoksičnost</p>
Bolezni kože in podkožja	<p>Pogosti Makulopapularni izpuščaj, purpura, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, pruritus, alopecija</p> <p>Občasni Multiformni eritem, akneiformni dermatitis, izpuščaj, suha koža</p> <p>Neznana pogostnost Kožna nekroza ali razjeda, dermatitis, hiperpigmentacija kože^d</p>	<p>Občasni Makulopapularni izpuščaj</p> <p>Neznana pogostnost Nekroza kože, purpura, eritem</p>

Organski sistem	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4/pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti Bolečine v udu, bolečina v križu, bolečine v kosteh, artralgijska Občasni Mialgija	Neznana pogostnost Bolečine v udu, bolečine v kosteh
Bolezni sečil	Pogosti Akutna okvara ledvic, hematurija Občasni Bolečina v sečilih Neznana pogostnost Odpoved ledvic, hemoragični cistitis ^c , dizurija	Občasni Akutna okvara ledvic Neznana pogostnost Hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti Astenična stanja (utrujenost, astenija, letargija) Pogosti Edemi, pireksija ^e , mrzlica Občasni Nekardialna bolečina v prsih, bolečina	Pogosti Utrujenost Neznana pogostnost Nekardialna bolečina v prsih, pireksija ^e
Preiskave	Zelo pogosti Zvišan bilirubin v krvi Pogosti Zvišane transaminaze (ALT/AST), zvišana γ GT, zvišan C-reaktivni protein, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa Občasni Zvišana alkalna fosfataza v krvi Neznana pogostnost Zvišana laktat dehidrogenaza (LDH) v krvi	Pogosti Zvišan bilirubin v krvi, zvišane transaminaze (ALT/AST), zvišana γ GT Občasni Zvišan C-reaktivni protein Neznana pogostnost Zvišana alkalna fosfataza v krvi

* Glejte podrobna poglavja v nadaljevanju.

^a Klinično ali mikrobiološko dokumentirana okužba z nevtropenijo stopnje 3 ali 4 (absolutno število nevtrofilcev [absolute neutrophil count - ANC] < 1,0 x 10⁹/l) in sepsa.

^b Acidoza utegne biti posledica sproščanja metansulfonske kisline zaradi aktivacije s treosulfanom/cepite v plazmi.

^c Poročila o primerih (> 2) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, pridobljena iz drugih virov

^d Bronasta pigmentiranost.

^e Zvišana telesna temperatura v odsotnosti nevtropenije, kjer je nevtropenija definirana kot ANC < 1,0 x 10⁹/l.

Opis izbranih neželenih učinkov

Celokupne okužbe

Skupna pogostnost okužb je bila 10,1 % (62/613). To vključuje pogostnost za bakterijske, virusne in glivične okužbe (50/613; 8,1 %) in za celokupno sepso (12/613; 2 %). Najpogostejša vrsta okužbe je bila pljučna okužba (10/62 [16,1 %]). Patogeni so vključevali bakterije (npr. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viruse (npr. citomegalovirus [CMV], Epstein-Barrov virus [EBV]) in tudi glivice (npr. candida). Celokupna sepsa vključuje sepso (9/613; 1,5 %), stafilokokno sepso (2/613; 0,3 %) in enterokokno sepso (1/613; 0,2 %). Pogostnost okužb je bila najmanjša pri bolnikih, zdravljenih s shemo odmerjanja 10 g/m² treosulfana na dan od dneva -4 do -2 (8,1 %).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pri enem od 613 odraslih bolnikov (0,2 %) se je razvila druga maligna bolezen (rak dojke). Drugi raziskovalci so poročali še o nekaj primerih drugih malignih bolezni po kondicioniranju na podlagi treosulfana. Po dolgoročnem zdravljenju s konvencionalnimi odmerki peroralnega treosulfana pri bolnikih s čvrstimi tumorji so pri 1,4 % od 553 bolnikov ugotovili akutno mieloidno levkemijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Bolezni krvi so ugotovili pri 62 od 613 odraslih bolnikov (10,1 %). Najpogostejši neželeni učinek je bila febrilna nevtropenija (10,1 %). Najmanjšo pogostnost so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m²/dan od dneva -4 do -2 (4,4 %). Mediano (25 %/75 % percentila) trajanje nevtropenije je bilo 14 (12, 20) dni pri odmerku treosulfana 10 g/m² in 17,5 (14, 21) dni pri odmerku treosulfana 14 g/m².

Srčne bolezni

Srčne bolezni so ugotovili pri 21 bolnikih (3,4 %). Najpogostejši neželeni učinki so bili srčne aritmije, npr. atrijska fibrilacija (1,0 %), sinusna tahikardija (0,8 %), supraventrikularna tahikardija (0,3 %) in ventrikularne ekstrasistole (0,3 %). Opazili so posamezne primere srčnega zastoja, srčnega popuščanja in miokardnega infarkta. Najmanjšo pogostnost srčnih bolezni so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m²/dan od dneva -4 do -2 (2,6 %).

Bolezni prebavil

Bolezni prebavil so ugotovili pri 379 bolnikih (61,8 %). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili navzea (38,0 %), stomatitis (36,4 %), bruhanje (22,5 %), driska (14,4 %) in bolečina v trebuhu (9,6 %). Najmanjše pogostnosti teh neželenih učinkov so ugotovili pri shemi odmerjanja 10 g/m² na dan od dneva -4 do -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % oziroma 6,7 %).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Skupna pogostnost venookluzivne bolezni jeter (veno-occlusive liver disease - VOD) je bila 0,8 % (5/613). VOD se je pojavljala samo pri shemi odmerjanja treosulfana 14 g/m²/dan. Nobeden od teh primerov ni bil smrten ali smrtno nevaren.

Pediatrična populacija

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, navedeni v preglednici v nadaljevanju, izvirajo iz dveh kliničnih preskušanj (v kateri je bilo vključenih skupaj 121 bolnikov; mediana starost 7 let [razpon 0–17 let]), v katerih so dajali treosulfan v kombinaciji s fludarabinom (in večinoma z dodatno tiotepo) kot zdravljenje s kondicioniranjem pred alloHSCT pri pediatričnih bolnikih z malignimi ali nemalignimi boleznimi. Treosulfan so dajali v razponu odmerkov 10-14 g/m² BSA tri zaporedne dni.

Neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni*	Zelo pogosti Okužbe (bakterijske, virusne, glivične)	Pogosti Okužbe (bakterijske, virusne, glivične)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Neznana pogostnost Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem ^a	Neznana pogostnost Druga maligna bolezen, povezana z zdravljenjem ^a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija Neznana pogostnost Febrilna nevtropenija	Zelo pogosti Mielosupresija, pancitopenija Neznana pogostnost Febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost Alkaloza, neravnovesje elektrolitov, hipomagneziemija, zmanjšan apetit	Neznana pogostnost Alkaloza
Bolezni živčevja*	Pogosti Glavobol Neznana pogostnost Epileptični napad, parestezije	Neznana pogostnost Parestezije
Očesne bolezni	Neznana pogostnost Konjunktivalne krvavitve, suho oko	
Žilne bolezni	Neznana pogostnost Sindrom zvečane prepustnosti kapilar, hipertenzija, hipotenzija	Neznana pogostnost Sindrom zvečane prepustnosti kapilar, hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti Orofaringealna bolečina, epistaksa Neznana pogostnost Hipoksija, kašelj	Neznana pogostnost Hipoksija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis, driska, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu Pogosti Disfagija, analno vnetje, bolečina v ustih Neznana pogostnost Nevtropenični kolitis, dispepsija, proktitis, bolečina v dlesnih, bolečina v požiralniku, zaprtje	Zelo pogosti Stomatitis/mukozitis Pogosti Disfagija, driska, navzea, bruhanje Neznana pogostnost Nevtropenični kolitis, bolečina v trebuhu, bolečina v požiralniku

Organski sistem	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki stopnje 3-4/pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti Hepatotoksičnost Neznana pogostnost Venookluzivna bolezen jeter, hepatomegalija	
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti Pruritus, alopecija Pogosti Eksfoliativni dermatitis, makulopapularni izpuščaji, izpuščaji, eritem, urtikarija, bolečina v koži, hiperpigmentiranost kože ^b Neznana pogostnost Kožna razjeda, multiformni eritem, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, plenični izpuščaji ^a	Pogosti Eksfoliativni dermatitis, makulopapularni izpuščaji Neznana pogostnost Eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana pogostnost Bolečine v udu	
Bolezni sečil	Neznana pogostnost Akutna okvara ledvic, odpoved ledvic, neinfektivni cistitis, hematurija	Neznana pogostnost Akutna okvara ledvic, odpoved ledvic, neinfektivni cistitis
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost Eritem skrotuma, bolečina v penisu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti Pireksija ^c Pogosti Mrzlica Neznana pogostnost Edem obraza, utrujenost, bolečina	
Preiskave	Zelo pogosti Zvišana ALT Pogosti Zvišana AST, zvišan bilirubin v krvi, zvišan C-reaktivni protein Neznana pogostnost Zvišana γ GT	Pogosti Zvišana ALT, zvišan bilirubin v krvi Neznana pogostnost Zvišana AST, zvišana γ GT, zvišan C-reaktivni protein

* Glejte podrobna poglavja v nadaljevanju

^a Poročila o primeru (> 1) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, pridobljena iz drugih virov

^b Bronasta pigmentiranost

^c Zvišana telesna temperatura v odsotnosti nevtropenije, kjer je nevtropenija definirana kot ANC < 1,0 x 10⁹/l

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Skupna pogostnost okužb pri 121 pediatričnih bolnikih je bila 11,6 % (14/121) in tako primerljiva s tisto pri odraslih. Pogostnost je bila večja v pediatrični starostni skupini 12-17 let (6/39 [15,4 %]) kot pri mlajših otrocih (7/59 [11,9 %]).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pri enem otroku so približno 12 mesecev po kondicioniranju na podlagi treosulfana zaradi bolezni srpastih celic poročali o primeru sekundarne maligne bolezni (mielodisplastični sindrom). Drugi raziskovalci so po kondicioniranju na podlagi treosulfana poročali o šestih primerih druge maligne bolezni. Pet pediatričnih bolnikov je prejelo alloHSCT za primarne imunske pomanjkljivosti, tj. bolezni z zvečanim tveganjem neoplazij samih po sebi. Pri teh bolnikih so se pojavili mielodisplastični sindrom, akutna limfoblastna levkemija in Ewingov sarkom. Pri enem bolniku s hemofagocitno limfohistiocitozo se je pojavila sekundarna juvenilna kronična mieloidna levkemija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Mediano (25 %/75 % percentila) trajanje nevtropenije je bilo 22 (17, 26) dni pri pediatričnih bolnikih z malignimi boleznimi in 20 (15, 25) dni pri bolnikih z nemalignimi boleznimi.

Bolezni živčevja

O epileptičnem napadu v okviru encefalitične okužbe so poročali pri 1 od 121 pediatričnih bolnikov. Poročilo o preskušanju na pobudo raziskovalca, opravljeno pri otrocih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi, navaja pet primerov epileptičnih napadov, ki so se pojavili po drugih shemah kondicioniranja na podlagi treosulfana (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni toksični učinek treosulfana je močna mieloablacija in pancitopenija. Poleg tega se lahko pojavijo acidoza, toksičnost za kožo, navzea, bruhanje in gastritis. Brez presaditve hematopoetičnih matičnih celic bi priporočeni odmerek treosulfana predstavljal prevelik odmerek. Specifičnega antidota za prevelik odmerek treosulfana ne poznamo. Skrbno je treba spremljati hematološki status in v skladu z medicinskimi indikacijami uvajati učinkovite podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AB02

Mehanizem delovanja

Treosulfan je prekurzor bifunkcijskega alkilirajočega sredstva s citotoksičnim delovanjem na krvotvorne prekurzorske celice. Aktivnost treosulfana je posledica spontane pretvorbe v mono-epoksidni vmesni produkt in L-diepoksibutan (glejte poglavje 5.2).

Nastali epoksidi alkilirajo nukleofilne centre deoksiribonukleinske kisline (DNK) in so sposobni inducirati navzkrižne povezave DNK, ki veljajo za odgovorne za zmanjšanje števila matičnih celic in antineoplastične učinke.

Farmakodinamični učinki

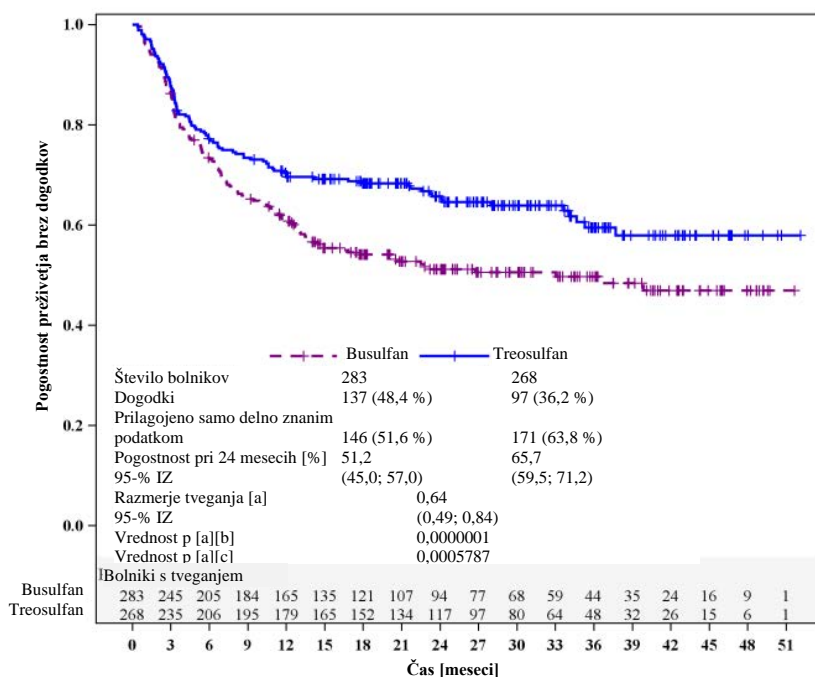
Treosulfan ima obsežno antineoplastično in antilevkemično aktivnost. To je bilo dokazano proti presajenim mišjim in podganjim limfomom/levkemijam, sarkomom in hepatomom, človeškim tumorjem, presajenim na druge vrste, biopsijam človeških tumorjev in človeškim celičnim linijam. Imunosupresivne učinke treosulfana pripisujejo njegovi toksičnosti za primitivne in usmerjene progenitorne celice, celice T in NK, zmanjšanju celularnosti primarnih in sekundarnih limfatičnih organov in preprečevalnemu vplivu na 'citokinsko nevihto', ki ji sledi razvoj bolezni presadka zoper gostitelja (Graft-versus-Host-Disease - GvHD) in ki je vpletena v patogenezo venokluzivne bolezni.

Klinična učinkovitost in varnost

V ključnem preskušanju 3. faze so randomizirali odrasle bolnike z akutno mieloidno levkemijo (AML) ali mielodisplastičnim sindromom (MDS) in zvečanim tveganjem za standardna pripravljalna zdravljenja zaradi večje starosti (≥ 50 let) ali sočasnih drugih bolezni (rezultat indeksa komorbidnosti za transplantacijo hematopetičnih celic [HCT-CI] > 2) na prejemanje sheme kondicioniranja s 3×10 g/m² treosulfana v kombinaciji s fludarabinom (FT₁₀; n = 268) ali sheme intravenskega busulfana (skupni odmerek 6,4 mg/kg) v kombinaciji s fludarabinom (FB2; n = 283), ki mu je sledila alloHSCT. 64 % bolnikov je imelo AML, 36 % pa MDS. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon 31–70 let); 25 % bolnikov je bilo starejših od 65 let.

Primarno končno stanje te študije je bilo preživetje brez dogodkov (event-free survival - EFS) po 2 letih. Dogodki so bili definirani kot recidiv bolezni, neuspeh presadka ali smrt (tisto od naštetega, kar se je zgodilo najprej). Neinferiornost FT₁₀ proti referenci FB2 je bilo statistično dokazano. Vrednost p 0,0005787 kaže na superiornost treosulfana v primerjavi z busulfanom (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez dogodkov (celotni nabor za analizo)



^aPopravljen za vrsto donatorja kot faktor, in za skupino tveganja in center kot strata z uporabo Coxovega regresijskega modela.

^bZa preskus neinferiornosti treosulfana v primerjavi z busulfanom.

^cZa preskus superiornosti treosulfana v primerjavi z busulfanom.

Analize EFS pri 2 letih za različne vnaprej definirane podskupine (vrsta donatorja, skupina tveganja, bolezen, starostna skupina, rezultat HCT-CI, status remisije ob vstopu v študijo in različne kombinacije teh parametrov) so bile vedno v korist sheme s treosulfanom (razmerje tveganja [HR] FT₁₀ proti FB2 < 1), z eno samo izjemo (skupina tveganja II bolnikov s skladnim darovalcem [matched related donor - MRD]; HR 1,18 [95 % IZ 0,61; 2,26]). Nadaljnje rezultate kaže preglednica 1.

Preglednica 1: Rezultati zdravljenja pri 24 mesecih (celotni nabor za analizo)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Razmerje tveganja ^b (95 % IZ)	Vrednost P ^b
Število bolnikov	268	283		
Celotno preživetje ^a ; % (95 % IZ)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativna pogostnost recidiva/napredovanja bolezni; % (95 % IZ)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativna pogostnost smrtnosti, povezane s presadkom; % (95 % IZ)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043

^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen; ^b popravljeno za vrsto donatorja, skupino tveganja in center z uporabo Coxovega regresijskega modela

Rezultate GvHD kaže preglednica 2.

Preglednica 2: Kumulativna pogostnost GvHD (celotni nabor za analizo)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Vrednost P
Število bolnikov	268	283	
Akutna GvHD, vse stopnje; % (95 % IZ)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutna GvHD, stopnja III/IV; % (95 % IZ)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronična GvHD ^a ; % (95 % IZ)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Obsežna kronična GvHD ^a ; % (95 % IZ)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

^a Do 2 leti po alloHSCT

Podatkov o kondicioniranju na podlagi treosulfana (shema FT₁₄ ± tiotepa; glejte poglavje 4.2) pri odraslih bolnikih z nemalignimi boleznimi (non-malignant disorders - NMD) je malo. Glavne indikacije za alloHSCT s kondicioniranjem s treosulfanom pri odraslih bolnikih z NMD so hemoglobinopatije (npr. bolezen srpastih celic, velika talasemija – thalassaemia major [TM]), primarna imunska pomanjkljivost, hemofagocitna bolezen, bolezen z motenim uravnavanjem imunskega odziva in odpoved kostnega mozga.

V eni študiji so 31 bolnikov z NMD zdravili s shemo FT₁₄ plus anti-timocitnim globulinom. Bolniki so bili stari od 0,4 do 30,5 let, 29 % je imelo rezultat HCT-CI > 2. Pri vseh bolnikih so se presajene celice prijele, z medianim časom do prijete nevtrofilcev 21 (razpon 12–46) dni. Dveletno napovedano skupno preživetje je bilo 90 %. Popolne odzive bolezni, izmerjene s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi testi, so ugotovili pri 28 bolnikih (90 %) (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Italijanska skupina je zdravila 60 bolnikov s TM (razpon starosti 1-37 let; vključenih je bilo 12 odraslih) s shemo FT₁₄ plus tiotepa. Pri vseh bolnikih so se presajene celice prijele, razen pri enem, ki je umrl dne +11; mediani čas do okrevanja nevtrofilcev in trombocitov je bil 20 dni. Pri medianem obdobju spremljanja 36 mesecev (razpon 4-73) je bila verjetnost 5-letnega skupnega preživetja 93 % (95 % IZ 83-97 %). Razlik v izidih med otroki in odraslimi niso opazili (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Retrospektivna primerjava kondicioniranja na podlagi treosulfana (n = 16) s kondicioniranjem na podlagi busulfana (n = 81) pri odraslih bolnikih je razkrila povsem primerljive pogostnosti preživetja ($70,3 \pm 15,1$ % proti $69,3 \pm 5,5$ %), medtem ko je bilo tveganje za akutno GvHD manjše v treosulfanski skupini (razmerje tveganja 0,28; 95 % IZ 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost kondicioniranja na podlagi treosulfana so ocenili pri 70 bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), AML, MDS ali juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML), ki so prejeli shemo kondicioniranja s treosulfanom in fludarabinom s tiotepo (n = 65) ali brez nje (n = 5). Odmerek treosulfana je bil prilagojen telesni površini bolnikov, in sicer so prejeli 10, 12 ali 14 g/m² telesne površine na dan v obliki 2-urne intravenske infuzije na dan -6, -5 in -4 pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Vsega skupaj 37 bolnikov (52,9 %) je bilo mlajših od 12 let.

Noben bolnik ni imel primarne odpovedi presadka, pač pa je imel en bolnik z ALL sekundarno odpoved presadka. Pogostnost popolnega himerizma donatorske vrste je bila 94,2 % (90 % IZ 87,2-98,0 %) pri pregledu dne +28, 91,3 % (90 % IZ 83,6-96,1 %) pri pregledu dne +100 in 91,2 % (90 % IZ 82,4-96,5 %) pri pregledu v 12. mesecu.

Skupno preživetje pri 24 mesecih je bilo 85,7 % (90 % IZ 77,1-91,2 %). Skupno 12 od 70 bolnikov (17,1 %) je umrlo, 8 bolnikov zaradi recidiva/napredovanja bolezni, 4 bolniki pa v zvezi s presadkom. Odsotnost smrtnosti, povezane s presadkom, do dneva +100 po HSCT (primarno končno stanje) je bilo 98,6 % (90 % IZ 93,4-99,9 %). Pred dnevom +100 po HSCT so zabeležili eno smrt, povezano s presadkom/zdravljenjem. Smrtnost, povezana s presadkom, pri 24 mesecih je bila 4,6 % (90 % IZ 1,8-11,4 %). Pri šestnajstih bolnikih se je pojavil recidiv/napredovanje bolezni. Kumulativna pogostnost recidiva/napredovanja bolezni je bila 23,0 % (90 % IZ 14,7-31,3 %) v mesecu +24.

Učinkovitost in varnost kondicioniranja na podlagi treosulfana/fludarabina s tiotepo ali brez nje so nadalje ocenili pri 51 bolnikih z nemaligimi boleznimi (primarna imunska pomanjkljivost, hemoglobinopatija, prirojena napaka presnove in sindromi odpovedi kostnega mozga). Odmerek treosulfana je bil prilagojen telesni površini bolnikov, in sicer so prejeli 10, 12 ali 14 g/m² telesne površine na dan v obliki 2-urne intravenske infuzije na dan -6, -5 in -4 pred infuzijo matičnih celic (dan 0). Shemo odmerjanja so med preskušanjem prilagodili glede na razpone telesne površine, uporabljene za različne odmerke, zaradi česar sta 2 bolnika prejela večji odmerek v primerjavi z začetno shemo odmerjanja. V skupini s kontrolno učinkovino je bilo 50 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in so se zdravili z referenčno shemo kondicioniranja na podlagi busulfana/fludarabina s tiotepo ali brez nje. Odmerek busulfana je bil prilagojen telesni masi bolnikov, in sicer so prejeli od 3,2 do 4,8 mg/kg/dan -7., -6., -5., in -4. dan. Večina preskušancev (84 % v obeh skupinah) je prejela intenzivirano shemo s tiotepo z 2 enkratnima odmerkoma 5 mg/kg telesne mase na dan -2. Večina bolnikov je bila starih od 28 dni do 11 let (88,2 % v skupini s treosulfanom in 80 % v skupini z busulfanom). Vrednosti alfa v tem preskušanju niso preverjali za večkratne preskuse. Pogostnost odsotnosti smrti, povezane s presaditvijo (zdravljenjem), do dneva +100 (primarno končno stanje) je bila 100,0 % (90 % IZ 94,3 %-100,0%) v skupini s treosulfanom in 90,0 % (90 % IZ 80,1 %-96,0 %) v skupini z busulfanom. Skupno preživetje pri 1 letu je bilo 96,1 % (90 % IZ 88,0 %-98,8 %) pri treosulfanu in 88,0 % pri busulfanu (90 % IZ 77,9%-93,7%). Pri skupno 2 bolnikih (3,9 %) v skupini s treosulfanom in 2 bolnikih (4,0 %) v skupini z busulfanom je prišlo do primarne odpovedi presadka, medtem ko so o sekundarnih odpovedih presadkov poročali pri 9 bolnikih (18,4 %), ki so prejeli kondicioniranje na podlagi treosulfana. Pogostnost popolnega himerizma donatorske vrste je bila primerljiva v obeh skupinah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Treosulfan je prekurzor zdravila, ki se v fizioloških razmerah (pH 7,4; 37 °C) spontano pretvori v monoepoksidni vmesni produkt in L-diepokсібutan z razpolovnim časom 2,2 uri.

Absorpcija

Po intravenskem dajanju se najvišje plazemske koncentracije dosežejo ob koncu časa infundiranja. Najvišje plazemske koncentracije (povprečje \pm SD) pri odraslih bolnikih po 2-urni intravenski infuziji 10, 12 ali 14 g/m² treosulfana so bile 306 ± 94 μ g/ml, 461 ± 102 μ g/ml oziroma 494 ± 126 μ g/ml.

Porazdelitev

Treosulfan se hitro porazdeli po telesu, vendar je njegova penetracija skozi krvno-možgansko pregrado precej omejena (glejte poglavje 5.3). Porazdelitveni volumen pri odraslih bolnikih je okrog 20-30 litrov. Ob priporočenem dnevnem zdravljenju tri zaporedne dni niso opazili kopičenja odmerka. Treosulfan se ne veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

V fizioloških razmerah (pH 7,4, temperatura 37 °C) se farmakološko neaktivni treosulfan spontano (neencimsko) pretvori v aktivni monoepoksidni vmesni produkt (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) in na koncu v L-diepokсібutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepokсібutan).

Treosulfan pri uporabi testosterona kot substrata ne zavira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4. Pri uporabi midazolama kot substrata pa je bil treosulfan reverzibilni zaviralec CYP2C19 in 3A4. Treosulfan ne zavira transporta substratov prek različnih prenašalnih beljakovin, razen prek P-gp in MATE2 pri zelo visokih koncentracijah.

Izločanje

Plazemske koncentracije treosulfana se zmanjšujejo eksponentno in jih najbolje opisuje proces izločanja prvega reda, ki ustreza dvoprostorskemu modelu.

Končni razpolovni čas ($T_{1/2\beta}$) intravensko danega treosulfana (do 47 g/m²) je približno 2 uri. Približno 25–40 % odmerka treosulfana se izloči v nespremenjeni obliki z urinom v 24 urah, od tega skoraj 90 % v prvih 6 urah po uporabi.

Linearnost/nelinearnost

Regresijska analiza površine pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$) proti odmerku treosulfana kaže na linearno korelacijo.

Okvara ledvic in jeter

Farmakokinetičnih študij s treosulfanom pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter niso izvedli, ker pri takih bolnikih alloHSCT na splošno ne pride v poštev. Okrog 25–40 % treosulfana se izloči v urinu; vendar pa niso opazili vpliva delovanja ledvic na ledvični očistek treosulfana.

Pediatrična populacija

Običajni izračun odmerka preprosto na podlagi BSA ima za posledico značilno večjo izpostavljenost (AUC) majhnih otrok in dojenčkov z majhno BSA v primerjavi z mladostniki ali odraslimi. Zato je treba odmerjanje treosulfana pri pediatričnih bolnikih prilagoditi BSA (glejte poglavje 4.2), kar povzroči primerljivo izpostavljenost treosulfanu pri otrocih vseh starostnih skupin, ki ustreza izpostavljenosti odmerku 3×14 g/m² pri odraslih.

Povprečni navidezni terminalni razpolovni čas treosulfana je bil primerljiv med različnimi starostnimi skupinami in je bil v mejah med 1,3 in 1,6 ure.

Ocena farmakokinetike/farmakodinamike ni pokazala, da bi bila pomembna sprememba časa do prijetja presadka odvisna od AUC.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Štiritedensko subkronično intravensko zdravljenje podgan je privedlo do hematoloških sprememb v obliki zmanjšanih ravni levkocitov in nevtrofilnih granulocitov, zmanjšanja relativne mase vranice in timusa v okviru limfoidne atrofije in depresije kostnega mozga. Opazili so infiltracijo limfocitov in histiocitov v skeletne mišice in histopatološke spremembe v sečnem mehurju. Zlasti pri samcih so opazili znake hematurije.

Zaradi alkilirajočega mehanizma delovanja treosulfan označujejo za genotoksično spojino s kancerogenim potencialom. Specifičnih študij toksičnosti treosulfana za razmnoževanje in razvoj pri živalih niso izvedli. Vendar pa sta bili med testiranjem kronične toksičnosti na podganah pomembno prizadeti spermatogeneza in funkcija jajčnikov. Podatki, objavljeni v literaturi, poročajo o gonadotoksičnosti treosulfana pri predpubertetnih in pubertetnih mišjih samcih in samicah. Objavljeni podatki o dajanju L-diepoksibutana (alkilirajoči pretvorbeni produkt treosulfana) mišim in podganam so razkrili okvare plodnosti, razvoja maternice in jajčnikov in razvoja sperme.

Študije na mladičih živali

V študijah toksičnosti za mladiče podgan je treosulfan povzročil rahlo zaostajanje telesnega razvoja in rahlo zakasnitev odprtja nožnice pri samicah. Pri podganah so ugotovili, da treosulfan zelo slabo penetrira skozi krvno-možgansko pregrado. Koncentracije treosulfana so bile v možganskem tkivu za 95 %–98 % nižje kot v plazmi. Vendar pa so ugotovili približno trikrat večjo izpostavljenost v možganskem tkivu mladičev podgan kot pri mladih odraslih podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji z raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost za 3 dni pri 25 °C.

Če metoda rekonstitucije ne preprečuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja odgovoren uporabnik.

Ne shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C), ker bi to lahko povzročilo precipitacijo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Viala iz neobarvanega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

Viala iz neobarvanega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 5 g treosulfana.

Zdravilo Trecondi je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Tako kot pri vseh citotoksičnih snoveh so pri ravnanju s treosulfanom potrebni ustrezni varnostni ukrepi.

Zdravilo naj rekonstituira usposobljeno osebje. Pri rokovanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami (priporočljiva je uporaba ustreznih zaščitnih rokavic, zaščitnih očal, halje in maske za enkratno uporabo). Kontaminirane dele telesa skrbno umijte z vodo in milom, oči sperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Priporočljivo je, da po možnosti delate na posebni varnostni delovni mizi, opremljeni z laminarnim pretokom, pokriti z neprepustno vpojno folijo za enkratno uporabo. Posvetite ustrezno skrb in varnostne ukrepe odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), ki ste jih uporabili pri rekonstituciji citotoksičnih zdravil. Na vseh brizgah in infuzijskih sistemih uporabljajte nastavke Luer lock. Priporočljiva je uporaba igel velikega kalibra, da se čim bolj zmanjša tlak in možnost nastajanja aerosolov. Nastajanje aerosolov se lahko zmanjša tudi z uporabo igel z odzračevanjem.

Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili.

Navodila za rekonstitucijo treosulfana:

1. Treosulfan rekonstituirajte v originalnem steklenem vsebniku. Rekonstituirane raztopine treosulfana lahko združite v večji stekleni viali, PVC vrečki ali PE vrečki.
2. Ogrejte vehikel, raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %), na 25 °C-30 °C (ne pa na višjo temperaturo), na primer z uporabo vodne kopeli, da se boste izognili težavam s topnostjo.
3. S stresanjem previdno odstranite prašek treosulfana z notranje površine vial. Ta postopek je zelo pomemben, ker ovlažitev praška, ki je prilepljen na površino, povzroči nastanek pogače. Če se to zgodi, močno stresajte vialo, da se pogača spet raztopi.
4. Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 1 g treosulfana, v 20 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem.
Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 5 g treosulfana, v 100 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem.

Raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) lahko pripravite tako, da zmešate enaka volumna raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in vode za injekcije.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 50 mg treosulfana na ml in je na pogled bistra, brezbarvna raztopina. Raztopin, ki kažejo znake precipitacije, ne smete uporabiti.

Treosulfan ima mutageni in kancerogeni potencial. Ostanke zdravila in vseh materialov, ki ste jih porabili pri rekonstituciji in dajanju zdravila, morate uničiti v skladu s standardnimi postopki, ki veljajo za antineoplastična sredstva, pri čemer upoštevajte trenutno zakonodajo, ki ureja odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2019
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje
Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje
treosulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 g treosulfana.
Ena viala vsebuje 5 g treosulfana.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 50 mg treosulfana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.

1 g
5 g

1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Ravnati se morate po smernicah za varno odstranjevanje antineoplastičnih sredstev.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Etiketa viala

1. IME ZDRAVILA

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje
Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje
treosulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 g treosulfana.
Ena viala vsebuje 5 g treosulfana.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 50 mg treosulfana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.

1 g
5 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

treosulfan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trecondi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Trecondi
3. Kako uporabljati zdravilo Trecondi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trecondi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trecondi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trecondi vsebuje učinkovino treosulfan, ki pripada skupini zdravil, ki se imenujejo alkilirajoča sredstva. Treosulfan se uporablja za pripravo bolnikov na presaditev kostnega mozga (transplantacija krvotvornih matičnih celic). Treosulfan uniči celice kostnega mozga in omogoči presaditev novih celic kostnega mozga, ki povzroči izdelavo zdravih krvničk.

Zdravilo Trecondi se uporablja kot **zdravljenje pred presaditvijo krvnih matičnih celic** pri odraslih in pri mladostnikih in otrocih, starejših od enega meseca, z rakastimi in nerakastimi boleznimi.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Trecondi

Zdravila Trecondi vam ne smejo dati,

- če ste alergični na treosulfan,
- če imate aktivno neobvladano okužbo,
- če imate hudo bolezen srca, pljuč, jeter ali ledvic,
- če imate dedno bolezen popravljanja DNK, to je bolezen, ki zmanjša sposobnost za popravljanje DNK (ki prenaša vaše genske informacije),
- če ste noseči ali mislite, da bi utegnili biti noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Trecondi je zdravilo, ki ubija celice (citotoksično zdravilo), ki se uporablja za zmanjševanje števila krvničk. To je želeni učinek pri priporočenem odmerku. Med zdravljenjem vam bodo redno delali preiskave krvi, s katerimi bodo preverjali, da se števila vaših krvničk ne bodo preveč zmanjšala.

Za preprečevanje in zdravljenje okužb vam bodo dali zdravila, na primer antibiotike, sredstva proti glivicam ali virusom.

Zdravilo Trecondi lahko zveča tveganje, da boste v prihodnosti dobili raka druge vrste.

Ker je pogost neželeni učinek tega zdravila vnetje ustne sluznice, morate skrbeti za ustrezno ustno higieno. Priporočamo preventivne ukrepe, na primer uporabo ustnih vodnic (npr. s sredstvi za zaščito pregrade, s protimikrobnimi sredstvi) ali vnašanje ledu v ustno votlino (ta zmanjša pretok krvi v ustno sluznico in zmanjša količino treosulfana, ki doseže celice).

Med zdravljenjem s treosulfanom vas ne smejo cepiti z živim cepivom.

Zdravilo Trecondi lahko povzroči simptome menopavze (odsotnost mesečnega perila).

Otroci in mladostniki

Pri dojenčkih, mlajših od 4 mesecev, se lahko zelo redko pojavijo napadi krčev (epileptični napadi). Otroci, mlajši od 1 leta, utegnejo imeti težje neželene učinke, ki prizadenejo dihanje, kot starejši otroci. Vašega otroka bodo spremljali glede znakov neželenih učinkov, ki prizadenejo živce, in težav z dihanjem.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih, ki imajo plenice, se lahko pojavi plenični izpuščaj z razjedami v predelu okrog zadnjika (perianalni predel), ker treosulfan, izločen v urinu, lahko poškoduje kožo. Zato je treba 6-8 ur po vsakem odmerku tega zdravila pogosto menjati plenice.

O uporabi treosulfana pri otrocih, mlajših od 1 meseca, ni dovolj informacij.

Druga zdravila in zdravilo Trecondi

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 6 mesecev po koncu zdravljenja ne smete zanositi. Medtem ko vi ali vaš partner prejema to zdravilo, uporabljajta zanesljivo kontracepcijsko metodo.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Predn se začnete zdraviti s tem zdravilom, morati prenehati dojiti.

Če ste moški, ki ga zdravijo s tem zdravilom, med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja ne smete zaploditi otroka.

Zaradi tega zdravila lahko postanete neplodni in po končanem zdravljenju mogoče ne boste mogli zanositi. Če ste zaskrbljeni glede tega, ali boste lahko imeli otroke, se pred zdravljenjem o tem pogovorite z zdravnikom. Moški naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči navzeo (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje in omotico, ki lahko zmanjšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate te znake, ne upravljajte vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Trecondi

Uporaba pri odraslih

To zdravilo se uporablja v kombinaciji s fludarabinom.

Priporočeni odmerek je 10–14 g/m² telesne površine (izračunan s pomočjo vaše telesne višine in telesne mase).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

To zdravilo se uporablja v kombinaciji s fludarabinom in večinoma tudi s tiotepo. Priporočeni odmerek je 10–14 g/m² telesne površine.

Kako dajemo zdravilo Trecondi

To zdravilo vam bo dajal zdravnik. Daje se s (kapalno) infuzijo v veno v času 2 ur 3 zaporedne dni pred infuzijo matičnih krvničk.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki zdravljenja s treosulfanom ali postopka presaditve vključujejo:

- zmanjšanje števila krvničk, kar je nameravani učinek zdravila, ki vas bo pripravil na infuzijo presadka (vsi bolniki: zelo pogosti),
- okužbe, ki jih povzročijo bakterije, virusi in glivice (odrasli: pogosti; otroci in mladostniki: zelo pogosti),
- zapora vene v jetrih (odrasli: občasni; otroci in mladostniki: neznana pogostnost),
- vnetje pljuč (pnevmonitis) (odrasli: občasni).

Zdravnik bo redno spremljal število vaših krvničk in jetrne encime, da bi odkril in zdravil te dogodke.

Odrasli

Seznam vseh drugih neželenih učinkov je naveden v nadaljevanju glede na to, kako pogosti so.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija),
- vnetje sluznice v različnih delih telesa, posebno v ustih (kjer lahko povzroči razjede), driska, navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje,
- utrujenost,
- zvišana raven krvnega bilirubina (jetrno barvilo, pogosto znak težav z jetri).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba krvi v obtoku (sepsa),
- alergijske reakcije,
- zmanjšan tek,
- težave s spanjem (nespečnost, insomnia),
- glavobol, omotica,
- spremembe in nenormalnosti srčnega ritma (srčni utrip je nereden, prehitel ali prepočasen),
- zvišan ali znižan krvni tlak, rdečica,
- oteženo dihanje, krvavitve iz nosu,
- bolečina v ustih, vnetje želodca, vznemirjen želodec, bolečine v trebuhu (abdomnu), zaprtje, oteženo požiranje, bolečina v požiralniku ali želodcu,
- vrsta izpuščaja s ploskimi ali izbočenimi rdečimi bulicami na koži (makulopapularni izpuščaj), rdeče pege na koži (purpura), rdečina kože (eritem), sindrom dlani in stopal (dlani ali stopala srbijo, odrevenijo, boleče otečejo ali pordečijo), srbenje, izpadanje las,
- bolečine v zgornjih ali spodnjih udih, bolečine v križu, kosteh, sklepih,
- nenadno opešanje delovanja ledvic, kri v urinu,
- zastajanje tekočine v telesu, ki povzroči oteklino (edeme), zvišana telesna temperatura, mrzlica,
- zvišani jetrni encimi, zvišan C-reaktivni protein (označevalec vnetja v telesu), zvečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenormalna kontrola ravni krvnega sladkorja, vključno z zvišano ali znižano ravno sladkorja v krvi,
- zmedenost,
- krvavitev v možganih, težave z živci zgornjih ali spodnjih udov s simptomi, kakršni so odrevenelost, zmanjšana ali zvečana občutljivost, mravljinčenje, pekoča bolečina (periferna senzorična nevropatija),
- občutek vrtenja (vrtoglavica),
- nastajanje modric,
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv), vnetje žrela, vnetje ali bolečina v grlu, kolcanje,
- krvavitve v ustih, občutek napihnjenosti, suha usta,
- vrsta izpuščaja z rdečimi pegami in včasih s škrlatnimi ali mehurjastimi predeli v sredini (multiformni eritem), akne, izpuščaj, suha koža,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v sečilih,
- bolečina v prsih, ki ni povezana s težavami s srcem, bolečine,
- zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (to bo preverjal zdravnik).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- smrtno nevarno stanje po okužbi krvi v obtoku (septični šok),
- različne vrste raka, ki jih povzroča kemoterapevtsko zdravljenje (druga maligna bolezen),
- zvečana kislost krvi,
- nenormalno delovanje možganov (encefalopatija), nemirni, ponavljajoči se ali nehotni gibi in hiter govor (ekstrapiramidna bolezen), omedlevica, občutek mravljinčenja, zbadanja ali odrevenelosti (parestezije),
- suho oko,
- srce, ki ne črpa dovolj krvi za potrebe telesa (popuščanje srca), srčni infarkt, tekočina v vreči okrog srca (perikardialni izliv),
- zapora krvne žile (embolija),
- bolečina v žrelu, hripavost, kašelj
- krvavitev v prebavilih, vnetje debelega črevesa, vnetje požiralnika, vnetje zadnjika (anusa),
- poškodba jeter, povzročena z zdravili, zvečana jetra,
- vnetje kože (dermatitis), odmrtje kožnega tkiva, razjeda kože, bronasta obarvanost kože,
- odpoved ledvic, vnetje sečnika s krvavitvijo (hemoragični cistitis), bolečina pri odvajanju vode (dizurija),
- zvišana raven laktat dehidrogenaze v krvi (snov, ki kaže na poškodbo tkiva ali celic).

Otroci in mladostniki

Seznam vseh drugih neželenih učinkov je naveden v nadaljevanju glede na to, kako pogosti so.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vnetje sluznice, posebno v ustih (z razjedami), driska, navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje, bolečine v trebuhu,
- okvara jeter,
- srbenje, izpadanje las,
- zvišana telesna temperatura,
- zvišana raven jetrnega encima (ALT) v krvi.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- bolečina v žrelu, krvavitve iz nosu,
- oteženo požiranje, vnetje zadnjika (anusa), bolečina v ustih,

- pordečitev in luščenje večjega dela kože telesa (eksfoliativni dermatitis), vrsta izpuščaja s ploskimi ali izbočenimi rdečimi bulicami na koži (makulopapularni izpuščaj), izpuščaj, rdečina kože (eritem), koprivnica (urtikarija), boleča koža, bronasta obarvanost kože,
- mrzlica,
- zvišana raven jetrnega encima (AST) in bilirubina (jetrno barvilo, pogosto znak težav z jetri) v krvi, zvišan C-reaktivni protein (označevalec vnetja v telesu).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- različne vrste raka, ki jih povzroča kemoterapevtsko zdravljenje (druga maligna bolezen),
- zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija),
- manj kisline v krvi kot normalno (alkaloza), nenormalna raven elektrolitov v krvi, znižana raven magnezija v krvi, zmanjšan apetit,
- epileptični napad, občutek mravljinčenja, zbadanja ali odrevenelosti (parestezije),
- krvavitev v očesu, suho oko,
- uhajanje tekočine iz kapilar (majhnih krvnih žil), zvišan krvni tlak, znižan krvni tlak,
- zmanjšana preskrba nekaterih delov telesa s kisikom (hipoksija), kašelj,
- vnetje debelega črevesa, vznemirjen želodec, vnetje sluznice danke, bolečina v dlesnih, bolečina v požiralniku, zaprtje,
- zvečana jetra,
- razjeda kože, vrsta izpuščaja z rdečimi pegami in včasih s škrlatnimi ali mehurjastimi predeli v sredini (multiformni eritem), bolezen kože z mehurji, napolnjenimi s tekočino (bulozni dermatitis), akne, sindrom dlani in stopal (dlani ali stopala srbijo, odrevenijo, boleče otečejo ali pordečijo), plenični izpuščaj z razjedami v predelu okrog anusa,
- bolečina v zgornjih ali spodnjih udih,
- zmanjšano delovanje ledvic, odpoved ledvic, vnetje sečnika (cistitis), kri v urinu,
- rdečica kože modnika, bolečina v penisu,
- nabiranje tekočine v tkivu, ki povzroči otekanje obraza, utrujenost, bolečina,
- zvišana raven jetrnega encima (gama glutamiltransferaze) v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trecondi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na etiketi in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila po rekonstituciji zdravila glejte informacije za zdravstveno osebje v nadaljevanju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trecondi

Učinkovina je treosulfan. To zdravilo ne vsebuje nobenih drugih sestavin.

Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje

1 viala praška vsebuje 1 g treosulfana.

Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje

1 viala praška vsebuje 5 g treosulfana.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 50 mg treosulfana.

Izgled zdravila Trecondi in vsebina pakiranja

Bel kristalen prašek v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Trecondi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 ali 5 vial (steklo tipa I).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}><{mesec LLLL}>

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>. Tam so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Tako kot pri vseh citotoksičnih snoveh so pri ravnanju s treosulfanom potrebni ustrezni varnostni ukrepi.

Zdravilo naj rekonstituirajo usposobljeno osebe. Pri rokovanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami (priporočljiva je uporaba ustreznih zaščitnih rokavic, zaščitnih očal, halje in maske za enkratno uporabo). Kontaminirane dele telesa skrbno umijte z vodo in milom, oči sperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Priporočljivo je, da po možnosti delate na posebni varnostni delovni mizi, opremljeni z laminarnim pretokom, pokriti z neprepustno vpojno folijo za enkratno uporabo. Posvetite ustrezno skrb in varnostne ukrepe odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), ki ste jih uporabili pri rekonstituciji citotoksičnih zdravil. Na vseh brizgah in infuzijskih sistemih uporabljajte nastavke Luer lock. Priporočljiva je uporaba igel velikega kalibra, da se čim bolj zmanjša tlak in možnost nastajanja aerosolov. Nastajanje aerosolov se lahko zmanjša tudi z uporabo igel z odzračevanjem.

Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili.

Navodila za rekonstitucijo treosulfana:

1. Treosulfan rekonstituirajte v originalnem steklenem vsebniku. Rekonstituirane raztopine treosulfana lahko združite v večji stekleni viali, PVC vrečki ali PE vrečki.
2. Ogrejte vehikel, raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %), na 25 °C-30 °C (ne pa na višjo temperaturo), na primer z uporabo vodne kopeli, da se boste izognili težavam s topnostjo.
3. S stresanjem previdno odstranite prašek treosulfana z notranje površine vial. Ta postopek je zelo pomemben, ker ovlažitev praška, ki je prilepljen na površino, povzroči nastanek pogače. Če se to zgodi, močno stresajte vialo, da se pogača spet raztopi.
4. Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 1 g treosulfana, v 20 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem.
Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Trecondi, ki vsebuje 5 g treosulfana, v 100 ml prej ogrete (na največ 30 °C) raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) s stresanjem.

Raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) lahko pripravite tako, da zmešate enaka volumna raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in vode za injekcije.

Rekonstituirana raztopina za infundiranje

Rekonstituirana raztopina vsebuje 50 mg treosulfana na ml in je na pogled bistra, brezbarvna raztopina.

Raztopin, ki kažejo znake precipitacije, ne smete uporabiti.

Po rekonstituciji z raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost za 3 dni pri 25 °C.

Če metoda rekonstitucije ne preprečuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja odgovoren uporabnik.

Rekonstituirane raztopine ne shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C), ker bi to lahko povzročilo precipitacijo.

Treosulfan ima mutageni in kancerogeni potencial. Ostanke zdravila in vseh materialov, ki ste jih porabili pri rekonstituciji in dajanju zdravila, morate uničiti v skladu s standardnimi postopki, ki veljajo za antineoplastična sredstva, pri čemer upoštevajte trenutno zakonodajo, ki ureja odstranjevanje nevarnih odpadkov.