

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trecondi 1 g prášek pro infuzní roztok

Trecondi 5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trecondi 1 g prášek pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje treosulfanum 1 g.

Trecondi 5 g prášek pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje treosulfanum 5 g.

Po rekonstituci podle bodu 6.6 obsahuje 1 ml infuzního roztoku treosulfanum 50 mg.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Treosulfan v kombinaci s fludarabinem je indikován jako součást přípravné léčby před transplantací allogenních hematopoetických kmenových buněk (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů starších než jeden měsíc, kteří mají maligní a nemaligní onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání treosulfanu se musí provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou léčbou, po které následuje alloHSCT.

Dávkování

Dospělí s maligním onemocněním

Treosulfan se podává v kombinaci s fludarabinem.

Doporučená dávka a schéma podávání jsou následující:

- Treosulfan 10 g/m² plochy tělesného povrchu (*body surface area*, BSA) na den jako dvouhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu tří po sobě jdoucích dní (dny -4, -3, -2) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka treosulfanu je 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na den jako půlhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu pěti po sobě jdoucích dní (dny -6, -5, -4, -3, -2) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka fludarabinu je 150 mg/m²;
- Treosulfan se ve dnech -4, -3, -2 podává před fludarabinem (režim FT₁₀).

Dospělí s nemaligním onemocněním

Treosulfan se podává v kombinaci s fludarabinem s thiotepou nebo bez thiotepy.

Doporučená dávka a schéma podávání jsou následující:

- Treosulfan 14 g/m² plochy tělesného povrchu (*body surface area*, BSA) na den jako dvouhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu tří po sobě jdoucích dní (dny -6, -5, -4) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka treosulfanu je 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA na den jako půlhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu pěti po sobě jdoucích dní (dny -7, -6, -5, -4, -3) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka fludarabinu je 150 mg/m²;
- Treosulfan se ve dnech -6, -5, -4 podává před fludarabinem (režim FT₁₄);
- Thiotepa 5 mg/kg dvakrát denně, podávaná jako dvě intravenózní infuze po dobu 2-4 hodin v den -2 před infuzí kmenových buněk (den 0).

Starší osoby

V žádné podskupině starší populace není nutná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

V případě lehké nebo středně těžké poruchy není nutná úprava dávky, ale u pacientů s těžkou poruchou je treosulfan kontraindikovaný (viz bod 4.3).

Pediatriká populace

Treosulfan se podává v kombinaci s fludarabinem s thiotepou (intenzivní režim; režim FT₁₀₋₁₄TT) nebo bez thiotepy (režim FT₁₀₋₁₄).

Doporučená dávka a schéma podávání jsou následující:

- Treosulfan 10-14 g/m² plochy tělesného povrchu (*body surface area*, BSA) na den jako dvouhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu tří po sobě jdoucích dní (dny -6, -5, -4) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka treosulfanu je 30-42 g/m²;
Dávku treosulfanu je nutné upravit podle hodnoty BSA pacienta následujícím způsobem (viz bod 5.2):

| Plocha tělesného povrchu (m²) | Dávka treosulfanu (g/m²) |
|---|--|
| < 0,4 | 10,0 |
| ≥ 0,4 až < 0,9 | 12,0 |
| ≥ 0,9 | 14,0 |

- Fludarabin 30 mg/m² BSA na den jako půlhodinová intravenózní infuze, podávaná po dobu pěti po sobě jdoucích dní (dny -7, -6, -5, -4, -3) před infuzí kmenových buněk (den 0). Celková dávka fludarabinu je 150 mg/m²;
- Treosulfan se podává před fludarabinem;
- Thiotepa (intenzivní režim, 5 mg/kg dvakrát denně), podávaná jako dvě intravenózní infuze po dobu 2-4 hodin v den -2 před infuzí kmenových buněk (den 0).

Bezpečnost a účinnost treosulfanu u dětí ve věku do 1 měsíce nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Treosulfan je určen k intravenóznímu podání jako dvouhodinová infuze.

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Při manipulaci s treosulfanem zamezte jeho vdechnutí, kontaktu s kůží a kontaktu se sliznicemi. Těhotné ženy nesmí manipulovat s cytotoxickými látkami.

Intravenózní podávání se musí provádět za použití bezpečné techniky tak, aby nedošlo k extravazaci (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku
- Aktivní nekontrolované infekční onemocnění
- Závažná souběžná porucha funkce srdce, plic, jater nebo ledvin
- Fanconiho anémie a jiné poruchy oprav poškození DNA
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Podání živé vakcíny

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Těžká myelosuprese s pancytopenií je zamýšleným terapeutickým účinkem přípravné léčby založené na treosulfanu a vyskytuje se u všech pacientů. Doporučuje se proto pravidelně sledovat počty krevních buněk až do zotavení hematopoetického systému.

Během fází těžké neutropenie (medián přetrvávání neutropenického období je 14-17,5 dne u dospělých a 20-22 dní u pediatrických pacientů) existuje zvýšené riziko infekce. Z toho důvodu je nutné zvážit profylaktickou nebo empirickou protinfekční léčbu (antibakteriální, antivirovou, antimykotickou). Mají být podány růstové faktory (G-CSF, GM-CSF), trombocyty a/nebo erytrocyty, je-li to indikováno.

Sekundární malignity

Sekundární malignity jsou prokázanými komplikacemi u dlouhodobě přeživších pacientů po alloHSCT. Není známo, v jaké míře se na jejich výskytu podílí treosulfan. Pacienta je nutné poučit o možném riziku sekundární malignity. Na základě údajů od lidí byl treosulfan klasifikován Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) jako lidský karcinogen.

Mukozitida

Orální mukozitida (včetně vysokého stupně závažnosti) je velmi častým nežádoucím účinkem přípravné léčby založené na treosulfanu následované alloHSCT (viz bod 4.8). Doporučuje se použití profylaktických opatření proti mukozitidě (např. topických antimikrobiálních látek, bariérových ochranných prostředků, ledu a odpovídající ústní hygieny).

Vakcíny

Souběžné použití živých atenuovaných vakcín se nedoporučuje.

Fertilita

Treosulfan může narušit fertilitu. Z toho důvodu se mužům léčeným treosulfanem nedoporučuje počít dítě v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení. Vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti z důvodu terapie treosulfanem se před zahájením léčby doporučuje vyhledat odborné poradenství ohledně kryokonzervace spermií.

U pacientek před menopauzou se často vyskytují ovariální suprese a amenorea s příznaky menopauzy (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Záchvaty

Byla zaznamenána ojedinělá hlášení záchvatů u dětí (ve věku ≤ 4 měsíce) s primárními imunodeficiencemi po přípravné léčbě treosulfanem v kombinaci s fludarabinem nebo cyklofosfamidem. Z toho důvodu je nutné děti ve věku ≤ 4 měsíce sledovat s ohledem na známky neurologických nežádoucích účinků. Přestože nelze prokázat, že příčinou byl treosulfan, je možné zvážit u dětí mladších než 1 rok profylaktické použití klonazepamu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pediatrických pacientů s přípravnou léčbou založenou na treosulfanu byla významná souvislost mezi věkem a respirační toxicitou.

U dětí mladších než jeden rok (zejména s nemaligními onemocněními, zvláště s imunodeficiencemi) se vyskytlo více případů respirační toxicity stupně III/IV, pravděpodobně z důvodu plicních infekcí již přítomných před zahájením přípravné léčby.

Plenková vyrážka

U malých dětí se může vyskytnout plenková vyrážka z důvodu vylučování treosulfanu močí. Plenky je proto nutné měnit často po dobu 6-8 hodin po každé infuzi treosulfanu.

Extravazace

Treosulfan se považuje za iritant. Intravenózní aplikace se musí provádět za použití bezpečné techniky. Pokud existuje podezření na extravazaci, je nutné učinit všeobecná bezpečnostní opatření. Nelze doporučit žádné specifické opatření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při vysokodávkové chemoterapii nebyla pozorována žádná interakce treosulfanu.

Podrobné studie *in vitro* zcela nevyloučily možné interakce mezi vysokými plazmatickými koncentracemi treosulfanu a substráty CYP3A4, CYP2C19 nebo P-glykoproteinu (P-gp). Fyziologicky založené farmakokinetické modelování předpovídalo slabou (poměr $AUC \geq 1,25$ a < 2) až středně silnou (poměr $AUC \geq 2$ a < 5) interakci s CYP3A4, slabou interakci s CYP2C19 a zanedbatelnou (poměr $AUC < 1,25$) interakci s P-gp. Proto se léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin), které jsou substráty CYP3A4 nebo CYP2C19, nemají během léčby treosulfanem podávat.

S ohledem na celkovou dobu léčby a příslušné farmakokinetické vlastnosti souběžně podávaných léčivých přípravků (např. poločas) může být potenciál pro interakci snížen na „žádnou interakci“ (poměr $AUC < 1,25$), pokud se všechny souběžně podávané léčivé přípravky podávají 2 hodiny před nebo 8 hodin po 2hodinové intravenózní infuzi treosulfanu.

Účinek treosulfanu na farmakokinetiku fludarabinu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Sexuálně aktivní muži i ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání treosulfanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Treosulfan je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se treosulfan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby treosulfanem přerušeno.

Fertilita

Treosulfan může způsobit poruchy fertility u mužů i u žen. Muži mají před zahájením léčby vyhledat odborné poradenství ohledně kryokonzervace spermií vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti z důvodu terapie treosulfanem.

Stejně jako u jiných alkylačních přípravků může treosulfan u žen před menopauzou způsobit ovariální supresi a amenoreu s příznaky menopauzy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Treosulfan má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že některé nežádoucí účinky treosulfanu, např. nauzea, zvracení nebo závrať, mohou tyto schopnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Těžká myelosuprese/pancytopenie je zamýšleným terapeutickým účinkem přípravné léčby a vyskytuje se u všech pacientů. Krevní obraz se obvykle upraví po HSCT.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky (u dospělých/pediatrických pacientů) po přípravné léčbě založené na treosulfanu, následované alloHSCT, jsou všechny typy infekcí (10,1 % / 11,6 %), gastrointestinální poruchy (nauzea [38,0 % / 26,4 %], stomatitida [36,4 % / 66,1 %], zvracení [22,5 % / 42,1 %], průjem [14,4 % / 33,1 %], bolest břicha [9,6 % / 17,4 %]), únava (14,4 % / 1,7 %), hepatotoxicita (0,3 % / 26,4 %), febrilní neutropenie (10,1 % / 1,7 %), snížená chuť k jídlu (8,0 % / 0,8 %), makulopapulózní vyrážka (5,2 % / 7,4 %), pruritus (2,8 % / 10,7 %), alopecie (1,5 % / 9,9 %), pyrexie (4,1 % / 13,2 %), edém (6,2 % / 0,8 %), vyrážka (0,7 % / 5,8 %) a zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT [4,9 % / 10,7 %]), aspartátaminotransferázy (AST [4,1 % / 6,6 %]) a bilirubinu (17,1 % / 6,6 %).

Dospělí

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence hlášených nežádoucích účinků uvedené níže v tabulce vycházejí z 5 klinických hodnocení (zahrnujících celkem 613 pacientů), ve kterých byl studován treosulfan v kombinaci s fludarabinem jako přípravná léčba předcházející alloHSCT u dospělých pacientů. Treosulfan byl podáván v dávkovém rozmezí 10-14 g/m² BSA po dobu 3 po sobě jdoucích dní.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů | Všechny nežádoucí účinky / frekvence | Nežádoucí účinky 3. - 4. stupně / frekvence |
|---|---|--|
| Infekce a infestace* | Časté Infekce (bakteriální, virové, mykotické), sepse ^a Není známo Septický šok ^c | Časté Infekce (bakteriální, virové, mykotické), sepse ^a Není známo Septický šok ^c |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cesty a polypy)* | Není známo Sekundární malignita v souvislosti s léčbou | Není známo Sekundární malignita v souvislosti s léčbou |
| Poruchy krve a lymfatického systému* | Velmi časté Myelosuprese, pancytopenie, febrilní neutropenie | Velmi časté Myelosuprese, pancytopenie, febrilní neutropenie |
| Poruchy imunitního systému* | Časté Hypersenzitivita | |
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté Snížená chuť k jídlu Méně časté Porušená glukózová tolerance včetně hyperglykemie a hypoglykemie Není známo Acidóza ^b | Časté Snížená chuť k jídlu Méně časté Porušená glukózová tolerance včetně hyperglykemie a hypoglykemie Není známo Acidóza ^b |
| Psychiatrické poruchy | Časté Insomnie Méně časté Stav zmatenosti | Není známo Stav zmatenosti |
| Poruchy nervového systému | Časté Bolest hlavy, závrať Méně časté Intrakraniální krvácení, periferní senzorická neuropatie Není známo Encefalopatie, extrapyramidová porucha, synkopa, parestezie | Méně časté Bolest hlavy Není známo Encefalopatie, intrakraniální krvácení, synkopa, periferní senzorická neuropatie |
| Poruchy oka | Není známo Suché oko | |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté Vertigo | |
| Srdeční poruchy* | Časté Porucha srdečního rytmu (např. fibrilace síní, sinusová arytmie) Není známo Srdeční zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu, perikardiální výpotek | Méně časté Porucha srdečního rytmu (např. fibrilace síní, sinusová arytmie) Není známo Srdeční zástava, infarkt myokardu |

| Třídy orgánových systémů | Všechny nežádoucí účinky / frekvence | Nežádoucí účinky 3. - 4. stupně / frekvence |
|---|--|---|
| Cévní poruchy | <p>Časté Hypertenze, hypotenze, zrudnutí</p> <p>Méně časté Hematom</p> <p>Není známo Embolizace</p> | <p>Méně časté Hypertenze</p> <p>Není známo Embolizace</p> |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | <p>Časté Dyspnoe, epistaxe</p> <p>Méně časté Pneumonitida, pleurální výpotek, zánět hltanu nebo zánět hrtanu, orofaryngeální bolest, škytavka</p> <p>Není známo Laryngeální bolest, kašel, dysfonie</p> | <p>Méně časté Dyspnoe</p> <p>Není známo Pneumonitida, pleurální výpotek, zánět hltanu, epistaxe</p> |
| Gastrointestinální poruchy* | <p>Velmi časté Stomatitida/mukozitida, průjem, nauzea, zvracení</p> <p>Časté Bolest v ústech, gastritida, dyspepsie, zácpa, dysfagie, bolest břicha, ezofageální nebo gastrointestinální bolest</p> <p>Méně časté Krvácení v ústech, břišní distenze, sucho v ústech</p> <p>Není známo Žaludeční krvácení, neutropenická kolitida, ezofagitida, anální zánět</p> | <p>Časté Stomatitida/mukozitida, průjem, nauzea, bolest břicha</p> <p>Méně časté Zvracení, bolest v ústech, dysfagie, ezofageální nebo gastrointestinální bolest</p> <p>Není známo Žaludeční krvácení nebo krvácení v ústech, neutropenická kolitida</p> |
| Poruchy jater a žlučových cest* | <p>Méně časté Venookluzivní onemocnění jater</p> <p>Není známo Hepatotoxicita, hepatomegalie</p> | <p>Není známo Venookluzivní onemocnění jater, hepatotoxicita</p> |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | <p>Časté Makulopapulózní vyrážka, purpura, erytém, syndrom palmoplantární erythrodysestézie, pruritus, alopecie</p> <p>Méně časté Erythema multiforme, akneiformní dermatitida, vyrážka, suchá kůže</p> <p>Není známo Kožní nekróza nebo vřed, dermatitida, kožní hyperpigmentace^d</p> | <p>Méně časté Makulopapulózní vyrážka</p> <p>Není známo Kožní nekróza, purpura, erytém</p> |

| Třídy orgánových systémů | Všechny nežádoucí účinky / frekvence | Nežádoucí účinky 3. - 4. stupně / frekvence |
|---|---|---|
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté Bolest v končetině, bolest zad, kostní bolest, artralgie Méně časté Myalgie | Není známo Bolest v končetině, kostní bolest |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté Akutní poškození ledvin, hematurie Méně časté Bolest močových cest Není známo Renální selhání, hemoragická cystitida ^c , dysurie | Méně časté Akutní poškození ledvin Není známo Hematurie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté Astenické stavy (únava, astenie, letargie) Časté Edém, pyrexie ^e , zimnice Méně časté Bolest na hrudi jiného než srdečního původu, bolest | Časté Únava Není známo Bolest na hrudi jiného než srdečního původu, pyrexie ^e |
| Vyšetření | Velmi časté Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Časté Zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST), zvýšená hladina γ GT, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost Méně časté Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Není známo Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi | Časté Zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST), zvýšená hladina γ GT Méně časté Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu Není známo Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi |

* Viz podrobně odstavce níže

^a Klinicky nebo mikrobiologicky prokázaná infekce s neutropenií 3. nebo 4. stupně (absolutní počet neutrofilních granulocytů [*absolute neutrophil count*, ANC] < 1,0 x 10⁹/l) a sepse

^b Acidóza mohla nastat následkem uvolnění kyseliny metansulfonové v průběhu aktivace treosulfanu / jeho štěpení v plazmě

^c Případové studie (> 2) po přípravné léčbě založené na treosulfanu získané z jiných zdrojů

^d Bronzová pigmentace

^e Horečka bez přítomnosti neutropenie, přičemž neutropenie byla definována jako ANC < 1,0 x 10⁹/l

Popis vybraných nežádoucích účinků

Všechny typy infekcí

Celková incidence infekcí byla 10,1 % (62/613). To zahrnuje výskyt bakteriálních, virových a mykotických infekcí (50/613; 8,1 %) a celkové sepse (12/613; 2 %). Nejčastějším typem infekce byla plicní infekce (10/62 [16,1 %]). Mezi patogeny byly bakterie (např. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), viry (např. cytomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barrové [EBV]), ale také plísně či kvasinky (např. kandida). Celková sepe zahrnuje sepsi (9/613; 1,5 %), stafylokokovou sepsi (2/613; 0,3 %) a enterokokovou sepsi (1/613; 0,2 %). Míra výskytu infekcí byla nejnižší u pacientů léčených v dávkovém režimu 10 g/m² treosulfanu na den, ode dne -4 do dne -2 (8,1 %).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U jednoho z 613 dospělých pacientů (0,2 %) došlo k rozvoji sekundární malignity (nádorového onemocnění prsu). Jiní zkoušející lékaři hlásili několik dalších případů sekundárních malignit po přípravné léčbě založené na treosulfanu. Po dlouhodobé terapii perorálním treosulfanem v konvenčních dávkách u pacientů se solidními tumory byla u 1,4 % z 553 pacientů pozorována akutní myeloidní leukemie.

Poruchy krve a lymfatického systému

Poruchy krve byly pozorovány u 62 z 613 dospělých pacientů (10,1 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla febrilní neutropenie (10,1 %). Nejnižší incidence byla zaznamenána při dávkovém režimu 10 g/m²/den ode dne -4 do dne -2 (4,4 %).

Medián (25 %/75 % percentily) doby přetrvávání neutropenie byl 14 (12; 20) dní při podávání treosulfanu v dávce 10 g/m² a 17,5 (14; 21) dne při podávání treosulfanu v dávce 14 g/m².

Srdeční poruchy

Srdeční poruchy byly pozorovány u 21 pacienta (3,4 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly poruchy srdečního rytmu, např. fibrilace síní (1,0 %), sinusová tachykardie (0,8 %), supraventrikulární tachykardie (0,3 %) a komorová extrasystola (0,3 %). Objevily se izolované případy srdeční zástavy, srdečního selhání a infarktu myokardu. Nejnižší frekvence výskytu srdečních poruch byla pozorována při dávkovém režimu 10 g/m²/den ode dne -4 do dne -2 (2,6 %).

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy byly pozorovány u 379 pacientů (61,8 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea (38,0 %), stomatitida (36,4 %), zvracení (22,5 %), průjem (14,4 %) a bolest břicha (9,6 %). Nejnižší frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků byly pozorovány při dávkovém režimu 10 g/m² na den ode dne -4 do dne -2 (21,5 %; 32,2 %; 14,8 %; 5,9 %, resp. 6,7 %).

Poruchy jater a žlučových cest

Celková incidence venookluzivních chorob jater (*veno-occlusive liver disease*, VOD) byla 0,8 % (5/613). VOD byly zaznamenány pouze při podávání treosulfanu v dávkovém režimu 14 g/m²/den. Žádný z těchto případů nebyl fatální ani život ohrožující.

Pediatrická populace

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky uvedené níže v tabulce vycházejí ze dvou klinických hodnocení (zahrnujících celkem 121 pacientů; medián věku 7 let [rozmezí 0-17 let]), ve kterých byl studován treosulfan v kombinaci s fludarabinem (a většinou s aditivní terapií thiotepou) jako přípravná léčba

předcházející alloHSCT u pediatrických pacientů s maligními nebo nemaligními onemocněními. Treosulfan byl podáván v dávkovém rozmezí 10-14 g/m² BSA po dobu tří po sobě jdoucích dní.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů | Všechny nežádoucí účinky / frekvence | Nežádoucí účinky 3. - 4. stupně / frekvence |
|---|---|--|
| Infekce a infestace* | Velmi časté Infekce (bakteriální, virové, mykotické) | Časté Infekce (bakteriální, virové, mykotické) |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)* | Není známo Sekundární malignita v souvislosti s léčbou ^a | Není známo Sekundární malignita v souvislosti s léčbou ^a |
| Poruchy krve a lymfatického systému* | Velmi časté Myelosuprese, pancytopenie Není známo Febrilní neutropenie | Velmi časté Myelosuprese, pancytopenie, Není známo Febrilní neutropenie |
| Poruchy metabolismu a výživy | Není známo Alkalóza, elektrolytová nerovnováha, hypomagnezemie, snížená chuť k jídlu | Není známo Alkalóza |
| Poruchy nervového systému* | Časté Bolest hlavy Není známo Záchvat, parestezie | Není známo Parestezie |
| Poruchy oka | Není známo Krvácení spojivky, suché oko | |
| Cévní poruchy | Není známo Syndrom kapilárního úniku, hypertenze, hypotenze | Není známo Syndrom kapilárního úniku, hypertenze, hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté Orofaryngeální bolest, epistaxe Není známo Hypoxie, kašel | Není známo Hypoxie |
| Gastrointestinální poruchy* | Velmi časté Stomatitida/mukozitida, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha Časté Dysfagie, anální zánět, bolest v ústech Není známo Neutropenická kolitida, dyspepsie, proktitida, bolest dásní, ezofageální bolest, zácpa | Velmi časté Stomatitida/mukozitida Časté Dysfagie, průjem, nauzea, zvracení Není známo Neutropenická kolitida, bolest břicha, ezofageální bolest |

| Třídy orgánových systémů | Všechny nežádoucí účinky / frekvence | Nežádoucí účinky 3. - 4. stupně / frekvence |
|--|---|---|
| Poruchy jater a žlučových cest | Velmi časté Hepatotoxicita Není známo Venookluzivní onemocnění jater, hepatomegalie | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Velmi časté Pruritus, alopecie Časté Exfoliativní dermatitida, makulopapulózní vyrážka, vyrážka, erytém, urtikárie, kožní bolest, kožní hyperpigmentace ^b Není známo Kožní vřed, erythema multiforme, bulózní dermatitida, akneiformní dermatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, plenková dermatitida ^a | Časté Exfoliativní dermatitida, makulopapulózní vyrážka Není známo Erytém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Není známo Bolest v končetině | |
| Poruchy ledvin a močových cest | Není známo Akutní poškození ledvin, renální selhání, neinfekční cystitida, hematurie | Není známo Akutní poškození ledvin, renální selhání, neinfekční cystitida |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Není známo Erytém skrota, bolest penisu | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté Pyrexie ^c Časté Zimnice Není známo Edém obličeje, únava, bolest | |
| Vyšetření | Velmi časté Zvýšená hladina ALT Časté Zvýšená hladina AST, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu Není známo Zvýšená hladina γ GT | Časté Zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina bilirubinu v krvi Není známo Zvýšená hladina AST, zvýšená hladina γ GT, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu |

* Viz podrobně odstavce níže

^a Případové studie (> 1) po přípravné léčbě založené na treosulfanu získané z jiných zdrojů

^b Bronzová pigmentace

^c Horečka bez přítomnosti neutropenie, přičemž neutropenie byla definována jako ANC < 1,0 x 10⁹/l

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Celková incidence infekcí u 121 pediatrických pacientů byla 11,6 % (14/121) a byla tedy srovnatelná s incidencí pozorovanou u dospělých. Frekvence byla vyšší v pediatrické věkové skupině 12-17 let (6/39 [15,4 %]) v porovnání s mladšími dětmi (7/59 [11,9 %]).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U jednoho dítěte byl přibližně 12 měsíců po přípravné léčbě založené na treosulfanu pro srpkovitou anémii hlášen jeden případ sekundární malignity (myelodysplastický syndrom). Jiní zkoušející lékaři hlásili šest případů sekundárních malignit po přípravné léčbě založené na treosulfanu. Pět pacientům byla podána alloHSCT z důvodu primárních imunodeficiencí, tj. onemocnění, u kterých je zvýšené riziko neoplazie *per se*. Vyvinul se u nich myelodysplastický syndrom, akutní lymfoblastická leukemie a Ewingův sarkom. U jednoho pacienta s hemofagocytární lymfohistiocytózou se vyvinula sekundární juvenilní chronická myeloidní leukemie.

Poruchy krve a lymfatického systému

Medián (25 %/75 % percentily) doby přetrvávání neutropenie byl 22 (17; 26) dní u pediatrických pacientů s maligním onemocněním a 20 (15; 25) dní u pacientů s nemaligními chorobami.

Poruchy nervového systému

U jednoho ze 121 pediatrických pacientů byl hlášen záchvat v souvislosti s encefalitidou. Zpráva z hodnocení iniciovaného zkoušejícím, provedeného u dětí s primárními imunodeficiencemi, uvádí pět případů záchvatů, které se objevily po jiných přípravných režimech založených na treosulfanu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hlavním toxickým účinkem treosulfanu je rozsáhlá myeloablace a pancytopenie. Kromě toho se mohou vyskytnout acidóza, kožní toxicita, nauzea, zvracení a gastritida. Bez transplantace hematopoetických kmenových buněk představuje doporučená dávka treosulfanu předávkování. Specifické antidotum treosulfanu není známé. Je nutné pečlivě sledovat hematologický stav a podle klinické potřeby provést intenzivní podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AB02

Mechanismus účinku

Treosulfan je proléčivem bifunkční alkylační látky s cytotoxickým účinkem na hematopoetické prekursorové buňky. Účinek treosulfanu spočívá ve spontánní konverzi na monoepoxidový intermediát a L-diepoxybutan (viz bod 5.2).

Vytvořené epoxidy alkylují nukleofilní centra deoxyribonukleové kyseliny (*deoxyribonucleic acid*, DNA) a dokážou indukovat křížové vazby v DNA, které jsou považovány za zodpovědné za depleci kmenových buněk a antineoplastické účinky.

Farmakodynamické účinky

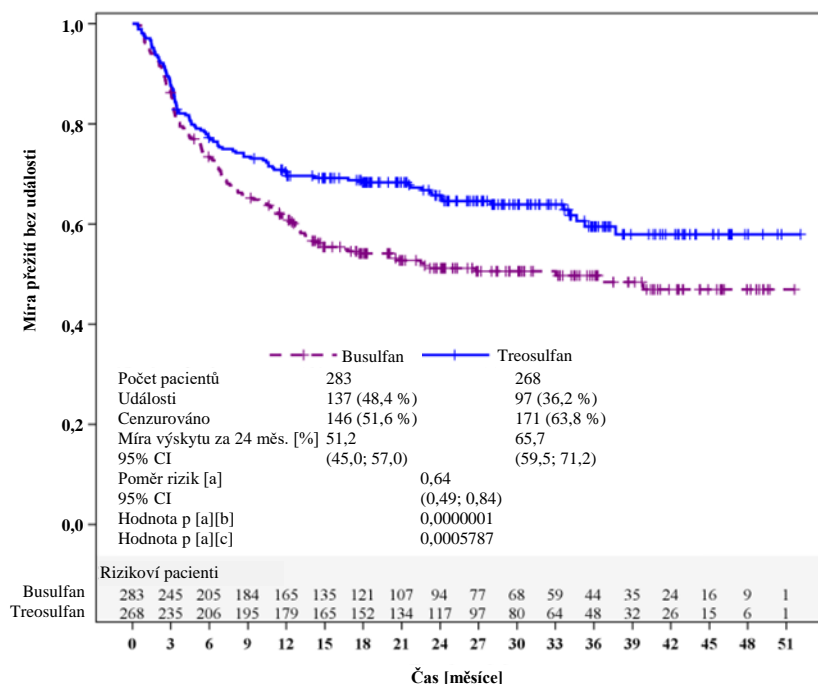
Spektrum antineoplastických a antileukemických účinků treosulfanu je široké. Toto bylo prokázáno u myši a potkanů po transplantaci lymfomů/leukemií, sarkomů a hepatomů, u lidských nádorových xenotransplantátů, lidských biopsií z nádorů a buněčných linií.

Imunosupresivní účinky treosulfanu se přisuzují jeho toxicitě vůči primitivním a souvisejícím progenitorovým buňkám, T a NK-buňkám, redukcí celularity primárních a sekundárních lymfatických orgánů a prekluzivnímu účinku na „cytokinovou bouři“, která předchází rozvoji reakce štěpu proti hostiteli (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD) a je součástí patogeneze venookluzivního onemocnění.

Klinická účinnost a bezpečnost

V pivotním hodnocení fáze III byli dospělí pacienti s akutní myeloidní leukemií (*acute myeloid leukaemia*, AML) nebo myelodysplastickým syndromem (*myelodysplastic syndrome*, MDS) a zvýšeným rizikem při standardních přípravných terapiích z důvodu vyššího věku (≥ 50 let) nebo komorbidit (specifický index pro komorbiditu při transplantaci hematopoetických buněk [*haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI] skóre > 2) randomizováni do skupiny s přípravným režimem 3×10^6 g/m² treosulfanu v kombinaci s fludarabinem (FT₁₀; n = 268) nebo do skupiny s režimem intravenózního busulfanu (v celkové dávce 6,4 mg/kg) v kombinaci s fludarabinem (FB2; n = 283), po kterých následovala alloHSCT. 64 % pacientů mělo AML a 36 % MDS. Medián věku pacientů byl 60 let (rozmezí 31-70 let); 25 % pacientů bylo starších 65 let. Primárním cílovým parametrem této studie bylo přežití bez události (*event-free survival*, EFS) po 2 letech. Události byly definovány jako relaps onemocnění, selhání štěpu nebo smrt (cokoli, co nastalo jako první). Non-inferiorita FT₁₀ oproti referenčnímu FB2 byla statisticky prokázána. Výše hodnoty p 0,0005787 naznačuje superioritu treosulfanu ve srovnání s busulfanem (obrázek 1).

Obrázek 1: Odhad přežití bez události podle Kaplan-Meiera (úplný analyzovaný soubor)



^a Upraveno pro typ dárce jako faktor a rizikovou skupinu a centrum jako strata za použití Coxova regresního modelu.

^b Pro testování non-inferiority treosulfanu v porovnání s busulfanem.

^c Pro testování superiority treosulfanu v porovnání s busulfanem.

Výsledky analýz EFS po 2 letech pro různé předem definované podskupiny (typ dárce, riziková skupina, onemocnění, věková skupina, skóre HCT-CI, stav remise při vstupu do studie a různé kombinace těchto parametrů) byly vždy ve prospěch režimu s treosulfanem (poměr rizik [*hazard ratio*, HR] FT₁₀ vs. FB2 < 1) pouze s jednou výjimkou (pacienti se shodným příbuzným dárce [matched related donor, MDS], riziková skupina II; HR 1,18 [95% CI 0,61; 2,26]).

Další výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Výsledky léčby za 24 měsíců (úplný analyzovaný soubor)

| Parametr | Treosulfan | Busulfan | Poměr rizik ^b (95% CI) | Hodnota p ^b |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Počet pacientů | 268 | 283 | | |
| Celkové přežití ^a ; % (95% CI) | 72,7 (66,8; 77,8) | 60,2 (54,0; 65,8) | 0,64 (0,48; 0,87) | 0,0037 |
| Kumulativní incidence relapsu/progrese; % (95% CI) | 22,0 (16,9; 27,1) | 25,2 (20,0; 30,3) | 0,82 (0,59; 1,16) | 0,2631 |
| Kumulativní incidence mortality v souvislosti s transplantací; % (95% CI) | 12,8 (9,2; 17,7) | 24,1 (19,1; 30,2) | 0,52 (0,34; 0,82) | 0,0043 |

^a Podle odhadů Kaplanovou-Meierovou metodou; ^b upraveno pro typ dárce, rizikovou skupinu a centrum za použití Coxova regresního modelu

Výsledky GvHD jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Kumulativní incidence GvHD (úplný analyzovaný soubor)

| Parametr | Treosulfan | Busulfan | Hodnota p |
|---|-------------------|-------------------|-----------|
| Počet pacientů | 268 | 283 | |
| Akutní GvHD, všechny stupně; % (95% CI) | 52,8 (46,8; 58,8) | 57,2 (51,5; 63,0) | 0,2038 |
| Akutní GvHD, stupně III/IV; % (95% CI) | 6,4 (3,4; 9,3) | 8,1 (4,9; 11,3) | 0,4267 |
| Chronická GvHD ^a ; % (95% CI) | 61,7 (55,1; 68,3) | 60,3 (53,8; 66,7) | 0,9964 |
| Extenzivní chronická GvHD ^a ; % (95% CI) | 19,8 (14,5; 25,1) | 28,6 (22,5; 34,7) | 0,0750 |

^a Do 2 let po alloHSCT

O přípravné léčbě založené na treosulfanu (režim FT₁₄ ± thiotepa; viz bod 4.2) u dospělých pacientů s nemaligními poruchami (*non-malignant disorders*, NMD) je dostupné jen omezené množství informací. Hlavními indikacemi pro alloHSCT s přípravnou léčbou treosulfanem u dospělých pacientů s NMD jsou hemoglobinopatie (např. srpkovitá anémie, talasemia major [TM]), primární imunitní nedostatečnost, hemofagocytární poruchy, dysregulace imunitního systému a selhání kostní dřeně.

V jedné studii bylo 31 pacientů s NMD léčeno v režimu FT₁₄ s antithymocytárním globulinem. Věk pacientů byl v rozmezí od 0,4 do 30,5 roku a 29 % mělo skóre HCT-CI > 2. U všech pacientů došlo k přijetí štěpu, s mediánem doby do přihojení neutrofilů 21 (rozsah 12-46) dní. Předpokládané dvouleté celkové přežití bylo 90 %. Celkové odpovědi na onemocnění byly pozorovány u 28 pacientů (90 %), hodnoceno podle klinických příznaků a laboratorních testů (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Skupina italských vědců léčila 60 pacientů s TM (s rozmezím věku 1-37 let, včetně 12 dospělých) v režimu FT₁₄ s thiotepou. U všech pacientů došlo k přihojení, kromě jednoho, který zemřel 11. den; medián doby do obnovy neutrofilů a trombocytů byl 20 dní. Při mediánu sledování po dobu 36 měsíců (rozsah 4-73), byla pravděpodobnost celkového přežití během pětiletého období 93 % (95% CI 83-97 %). Nebyl pozorován žádný rozdíl ve výsledcích u dětí a dospělých (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Retrospektivní srovnání přípravné léčby založené na treosulfanu (n = 16) s přípravnou léčbou založenou na busulfanu (n = 81) u dospělých pacientů odhalilo poměrně srovnatelnou míru přežití (70,3 ± 15,1 % vs. 69,3 ± 5,5 %), zatímco riziko akutního GvHD bylo nižší u skupiny léčené treosulfanem (poměr šancí – odds ratio 0,28; 95% CI 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravné léčby založené na treosulfanu byla hodnocena u 70 pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), AML, MDS nebo juvenilní myelomonocytární leukémií (JMML), kterým byl podáván přípravný režim s treosulfanem a fludarabinem s thiotepou (n = 65) nebo bez thiotepy (n = 5). Dávka treosulfanu byla upravena podle BSA pacienta a ve výši 10, 12 nebo 14 g/m² tělesného povrchu na den byla podána v dvouhodinové intravenózní infuzi ve dnech -6, -5 a -4 před infuzí kmenových buněk (den 0). Celkem 37 pacientů (52,9 %) bylo mladších než 12 let.

U žádného z pacientů nedošlo k primárnímu selhání štěpu, u jednoho pacienta s ALL se však vyskytlo sekundární selhání štěpu. Incidence kompletního dárcovského chimérismu byla 94,2 % (90% CI 87,2-98,0 %) při návštěvě v den +28; 91,3 % (90% CI 83,6-96,1 %) při návštěvě v den +100 a 91,2 % (90% CI 82,4-96,5 %) při návštěvě ve 12. měsíci.

Celkové přežití za 24 měsíců bylo 85,7 % (90% CI 77,1-91,2 %). Celkem u 12 ze 70 pacientů (17,1 %) došlo k úmrtí, u 8 pacientů z důvodu relapsu/progrese a u 4 pacientů v souvislosti s transplantací. Nepřítomnost úmrtí v souvislosti s transplantací do dne +100 po HSCT (primární

cílový parametr) byla 98,6 % (90% CI 93,4-99,9 %). V souvislosti s transplantací/léčbou před dnem +100 po HSCT bylo zaznamenáno jedno úmrtí. Mortalita v souvislosti s transplantací za 24 měsíců byla 4,6 % (90% CI 1,8-11,4 %). U šestnácti pacientů došlo k relapsu/progresi. Kumulativní incidence relapsu/progrese byla 23,0 % (90% CI 14,7-31,3 %) ve 24. měsíci.

Účinnost a bezpečnost přípravné léčby na základě treosulfanu/fludarabinu ± thiotepy byla dále hodnocena u 51 pacientů s nemaligními onemocněními (primární imunodeficience, hemoglobinopatie, vrozené poruchy metabolismu a syndromy selhání kostní dřeně). Dávka treosulfanu byla upravena podle BSA pacienta a ve výši 10, 12 nebo 14 g/m² tělesného povrchu na den byla podána v dvouhodinové intravenózní infuzi ve dnech -6, -5 a -4 před infuzí kmenových buněk (den 0). Schéma dávkování bylo během hodnocení upraveno na základě kategorií BSA aplikovaných u různých dávek, v důsledku čehož 2 pacienti dostávali vyšší dávku, než bylo počáteční schéma dávkování. Padesát hodnotitelných pacientů léčených v referenčním přípravném režimu busulfan/fludarabin ± thiotepa představovalo aktivní kontrolní skupinu. Dávka busulfanu byla upravena podle tělesné hmotnosti pacienta a ve výši 3,2 až 4,8 mg/kg/den byla podána ve dnech -7, -6, -5 a -4. Většina subjektů hodnocení (84 % v obou ramenech) absolvovala intenzivní režim s thiotepou podávanou ve 2 jednotlivých dávkách 5 mg/kg tělesné hmotnosti v den -2. Většina pacientů byla ve věku 28 dnů až 11 let (88,2 % v rameni s treosulfanem a 80 % v rameni s busulfanem). Hodnota hladiny alfa nebyla v této studii kontrolována na opakované testování. Incidence nepřítomnosti úmrtí v souvislosti s transplantací (léčbou) do dne +100 (primární cílový parametr) byla 100,0 % (90% CI 94,3 %-100,0 %) v rameni s treosulfanem a 90,0 % (90% CI 80,1 %-96,0 %) v rameni s busulfanem. Celkové přežití v 1 roce bylo 96,1 % (90% CI 88,0 %-98,8 %) u treosulfanu a 88,0 % (90% CI 77,9 %-93,7 %) u busulfanu. U celkem 2 pacientů (3,9 %) v rameni s treosulfanem a 2 pacientů (4,0 %) v rameni s busulfanem došlo k primárnímu selhání štěpu; sekundární selhání štěpu bylo naproti tomu hlášeno u 9 pacientů (18,4 %) podstupujících přípravnou léčbu založenou na treosulfanu. Incidence kompletního dárcovského chimérismu byla mezi skupinami srovnatelná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Treosulfan je prolečivem, které se za fyziologických podmínek (pH 7,4; 37 °C) spontánně konvertuje na monoepoxidový intermediát a L-diepoxybutan s poločasem 2,2 hodiny.

Absorpce

Po intravenózním podání je maximálních hladin v plazmě dosaženo na konci infuzní doby. Maximální hladiny v plazmě (průměr ± směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) u dospělých pacientů po dvouhodinové intravenózní infuzi treosulfanu v dávce 10, 12 nebo 14 g/m² byly 306 ± 94 µg/ml; 461 ± 102 µg/ml, resp. 494 ± 126 µg/ml.

Distribuce

Treosulfan se v organismu rychle distribuuje; jeho vstup přes hematoencefalickou bariéru je však poměrně omezený (viz bod 5.3). Distribuční objem je u dospělých pacientů přibližně 20-30 litrů. Při doporučené denní terapii v délce tří po sobě jdoucích dní nebyla pozorována akumulace dávek. Treosulfan se neváže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Za fyziologických podmínek (pH 7,4; teplota 37 °C) se farmakologicky neaktivní treosulfan spontánně konvertuje (neenzymaticky) na aktivní monoepoxidový intermediát (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybutan-3,4-diol-4-metansulfonát) a nakonec na L-diepoxybutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxybutan). Treosulfan neinhibuje CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 s testosteronem jako substrátem. S midazolamem jako substrátem však byl treosulfan reverzibilním inhibitorem CYP2C19 a 3A4. Treosulfan neinhibuje transport substrátu pomocí různých transportních proteinů, s výjimkou P-gp a MATE2 ve velmi vysokých koncentracích.

Eliminace

Plazmatické koncentrace treosulfanu se exponenciálně snižují a nejlépe jsou popsány eliminačním procesem prvního řádu, pro který je vhodný dvoukompartmentový model.

Terminální poločas ($T_{1/2\beta}$) intravenózně podaného treosulfanu (až 47 g/m²) je přibližně 2 hodiny. Přibližně 25-40 % dávky treosulfanu se vylučuje v nezměněné formě močí přibližně do 24 hodin, přičemž téměř 90 % dávky se vyloučí během prvních 6 hodin po podání.

Linearita/nelinearita

Regresní analýza plochy pod křivkou (*area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$) oproti dávce treosulfanu naznačuje lineární závislost.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly farmakokinetické studie s treosulfanem provedeny, protože u těchto pacientů obecně nebývá alloHSCT prováděna. Přibližně 25-40 % treosulfanu se vylučuje močí; vliv funkce ledvin na renální clearance treosulfanu však nebyl pozorován.

Pediatriká populace

Běžný výpočet dávky pouze na základě BSA vede k významně vyšší expozici (AUC) malých dětí a kojenců s malou BSA v porovnání s dospívajícími a dospělými. Z toho důvodu má být dávkování treosulfanu u pediatrických pacientů upraveno s ohledem na BSA (viz bod 4.2), což povede k srovnatelné expozici treosulfanu u dětí všech věkových skupin a bude odpovídat expozici u dospělých při dávce 3 x 14 g/m².

Průměrný zdánlivý terminální poločas treosulfanu byl srovnatelný u různých věkových skupin a pohyboval se v rozmezí 1,3 až 1,6 hodin.

FK/FD hodnocení neukázalo významnou změnu doby do přijetí štěpu jako funkci AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Čtyřtýdenní subchronická intravenózní léčba potkanů vedla k hematologickým změnám v podobě sníženého počtu leukocytů a neutrofilních granulocytů, snížené relativní hmotnosti sleziny a thymu v kontextu lymfoidní atrofie a k útlumu kostní dřeně. Byla pozorována lymfohistiocytární infiltrace v kosterním svalstvu a histopatologické změny v močovém měchýři. Znamky hematurie byly pozorovány především u samců.

Z důvodu alkylačního mechanismu působení je treosulfan charakterizován jako genotoxická sloučenina s kancerogenním potenciálem. Specifické studie reprodukční a vývojové toxicity s treosulfanem nebyly u zvířat provedeny. V testech chronické toxicity u potkanů však došlo k významnému ovlivnění spermatogeneze a ovariální funkce. Údaje publikované v literatuře uvádějí gonadotoxicitu treosulfanu u předpubertálních a pubertálních samců a samic myší.

Publikované údaje, týkající se léčby myší a potkanů L-diepoxybutanem (alkylačním transformačním produktem treosulfanu), odhalily poruchu fertility a vývoje dělohy, vaječnicků a spermií.

Studie u juvenilních zvířat

Ve studiích toxicity u juvenilních potkanů indukoval treosulfan mírnou retardaci fyzického vývoje a mírné opoždění časového bodu otevření vagíny u samic. U potkanů byl pozorován velmi mírný přestup treosulfanu přes hematoencefalickou bariéru. Koncentrace treosulfanu v mozkové tkáni byly o 95 % – 98 % nižší než v plazmě. Byla však zjištěna přibližně trojnásobná expozice v mozkové tkáni juvenilních potkanů v porovnání s mladými dospělými jedinci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Rekonstituovaný infuzní roztok

Po rekonstituci roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %) byly chemická a fyzikální stabilita prokázány po dobu 3 dní při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutné použít přípravek okamžitě, pokud metoda rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci jsou v odpovědnosti uživatele.

Neuchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C), protože může dojít k precipitaci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Trecondi 1 g prášek pro infuzní roztok

Injekční lahvička z bezbarvého skla I. třídy s pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem, obsahující 1 g treosulfanu.

Trecondi 5 g prášek pro infuzní roztok

Injekční lahvička z bezbarvého skla I. třídy s pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem, obsahující 5 g treosulfanu.

Přípravek Trecondi je k dispozici v baleních po 1 nebo 5 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jako u všech cytotoxických látek je nutné i při manipulaci s treosulfanem dodržovat vhodná opatření.

Léčivý přípravek musí rekonstituovat proškolená osoba. Při manipulaci s treosulfanem zamezte jeho vdechnutí, kontaktu s kůží a kontaktu se sliznicemi (doporučuje se použití vhodných ochranných jednorázových rukavic, brýlí, pláště a roušky). Zasažené části těla je nutné pečlivě omýt vodou a mýdlem, oči vypláchnout roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Pokud je to možné, doporučuje se pracovat na zvláštní bezpečnostní pracovní desce, vybavené laminárním prouděním, s jednorázovou absorpční fólií nepropustnou pro tekutiny. Při likvidaci materiálu (injekčních stříkaček, jehel atd.) použitých při rekonstituci cytotoxických léčivých přípravků je nutné přijmout vhodná opatření a postupovat s opatrností. U všech injekčních stříkaček a setů používejte

uzávěr Luer-lock. Za účelem minimalizace tlaku a možné tvorby aerosolu se doporučuje na propíchování zátek použít velkou injekční jehlu. Míru tvorby aerosolu lze také snížit použitím odvodušňovací jehly.

Těhotné ženy nesmí manipulovat s cytotoxickými látkami.

Pokyny k rekonstituci treosulfanu:

1. Treosulfan se rekonstruuje v původní skleněné nádobě. Rekonstituovaný roztok treosulfanu je možné přimíchat do větší skleněné injekční lahvičky, PVC vaku nebo PE vaku.
2. Aby nedošlo k potížím při rozpouštění, zahřejte rozpouštědlo, roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %), na teplotu 25 °C - 30 °C (ne vyšší), např. za použití vodní lázně.
3. Injekční lahvičku protřepejte, čímž dojde k důkladnému odstranění prášku treosulfanu z jejího vnitřního povrchu. Tento krok je velmi důležitý, protože zvlhnutím prášku, který ulpívá na povrchu, dochází k tvorbě koláče. Pokud tato situace nastane, injekční lahvičku energicky protřepávejte, aby se koláč rozpustil.
4. Jednu injekční lahvičku přípravku Trecondi obsahující 1 g treosulfanu rekonstruuje v 20 ml předehřátého (maximálně 30 °C) roztoku chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %) tím, že ji protřepete.
Jednu injekční lahvičku přípravku Trecondi obsahující 5 g treosulfanu rekonstruuje ve 100 ml předehřátého (maximálně 30 °C) roztoku chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %) tím, že ji protřepete.

Při přípravě roztoku chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %) je možné smísit roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a vodu pro injekci v ekvivalentních objemech.

Rekonstituovaný roztok obsahuje 50 mg treosulfanu na ml a je to čirý a bezbarvý roztok. Roztoky vykazující jakoukoli známku precipitace se nesmí použít.

Treosulfan má mutagenní a kancerogenní potenciál. Zbytky léčivého přípravku i veškerý materiál, který byl použit při rekonstituci a podávání, musí být zlikvidovány podle standardních postupů platných pro cytostatika, a obzvláště s ohledem na platné právní předpisy vztahující se na likvidaci nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 injekční lahvička)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 injekčních lahviček)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 injekční lahvička)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 injekčních lahviček)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. červen 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.