

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały, krystaliczny proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

##### *Dorośli z nowotworem złośliwym*

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną.

Zalecana dawka i schemat podawania to:

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

##### *Dorośli z chorobą niezłośliwą*

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

Zalecana dawka i schemat podawania to:

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Treosulfan podaje się w skojarzeniu z fludarabiną, z dodatkiem tiotepy (schemat intensywnego leczenia — FT<sub>10–14</sub>TT) lub bez tiotepy (schemat FT<sub>10–14</sub>).

Zalecana dawka i schemat podawania to:

- Treosulfan w dawce 10–14 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez dwie godziny, przez trzy kolejne dni (dni -6, -5, -4) przed infuzją komórek macierzystych (dzień 0). Całkowita dawka treosulfanu wynosi 30–42 g/m<sup>2</sup>.  
Dawkę treosulfanu należy dostosować do powierzchni ciała pacjenta w następujący sposób (patrz punkt 5.2):

<b>Powierzchnia ciała (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka treosulfanu (g/m<sup>2</sup>)</b>
≤0,5	10,0
>0,5–1,0	12,0
>1,0	14,0

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

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

#### Sposób podawania

Treosulfan jest przeznaczony do podania dożylnego w dwugodzinnej infuzji.

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

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

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

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Mielosupresja

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

W okresach ciężkiej neutropenii (mediana czasu trwania epizodu neutropenicznego wynosi 14–17,5 dnia u dorosłych oraz 21–24 dni u dzieci i młodzieży) ryzyko zakażenia jest zwiększone. Należy więc rozważyć profilaktyczne lub empiryczne leczenie przeciwwzakaźne (przeciw zakażeniom bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym). Czynniki wzrostu (G-CSF, GM-CSF), preparaty płytek krwi i (lub) krwinek czerwonych należy podawać zgodnie ze wskazaniami.

##### Wtórne nowotwory złośliwe

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

##### Zapalenie błon śluzowych

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

##### Szczepionki

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje.

##### Płodność

Treosulfan może zaburzać płodność. Dlatego też mężczyznom leczonym treosulfanem zaleca się, aby nie planowali płodzenia dziecka w czasie leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu oraz aby uzyskali poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed leczeniem ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia treosulfanem. Zahamowanie czynności jajników i brak miesiączek z objawami menopauzy często występują u pacjentek w wieku przedmenopauzalnym (patrz punkt 4.6).

## Dzieci i młodzież

### *Napady drgawkowe*

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

### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

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

### *Pieluszkowe zapalenie skóry*

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

## Wynacznienie

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie obserwowano interakcji treosulfanu w przypadku stosowania chemioterapii wysokodawkowej.

Szczegółowe badania *in vitro* nie wykluczyły całkowicie potencjalnych interakcji między dużym stężeniem treosulfanu w osoczu a substratami CYP3A4, CYP2C19 lub P-gp. Dlatego w czasie leczenia treosulfanem nie należy stosować produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny) będących substratami CYP3A4, CYP2C19 lub P-gp.

Wpływ treosulfanu na farmakokinetykę fludarabiny nie jest znany.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

#### Ciąża

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

## Karmienie piersią

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

## Płodność

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

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (u dorosłych/dzieci i młodzieży) po opartym na treosulfanie leczeniu kondycjonującym poprzedzającym alloHSCT należą: zakażenia (13,1%/11,4%), zaburzenia żołądka i jelit (nudności [39,5%/30,7%], zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [36,0%/69,3%], wymioty [22,5%/43,2%], biegunka [15,6%/33,0%], ból brzucha [10,4%/17%]), zmęczenie (15,1%/2,3%), gorączka neutropeniczna (11,3%/1,1%), obrzęk (7,8%/0%), wysypka (7,2%/12,5%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT [5,1%/9,1%]), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT [4,4%/8,0%]) i gamma-glutamylotransferazy ( $\gamma$ -GT [3,7%/2,3%]), a także stężenia bilirubiny (18,8%/5,7%).

## Dorośli

### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli pochodzi z 5 badań klinicznych (z udziałem łącznie 564 pacjentów), w których oceniano stosowanie treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną jako leczenia kondycjonującego poprzedzającego alloHSCT u dorosłych pacjentów. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m<sup>2</sup> pc. przez 3 kolejne dni.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane/częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane 3–4 stopnia/częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*</b>	<p><b>Bardzo często</b> Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)</p> <p><b>Często</b> Posocznica<sup>a</sup></p> <p><b>Częstość nieznana</b> Wstrząs septyczny<sup>c</sup></p>	<p><b>Często</b> Zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), posocznica<sup>a</sup></p> <p><b>Częstość nieznana</b> Wstrząs septyczny<sup>c</sup></p>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*</b>	<p><b>Częstość nieznana</b> Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem</p>	<p><b>Częstość nieznana</b> Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem</p>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego*</b>	<p><b>Bardzo często</b> Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna</p>	<p><b>Bardzo często</b> Mielosupresja, pancytopenia, gorączka neutropeniczna</p>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego*</b>	<p><b>Często</b> Nadwrażliwość</p>	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><b>Często</b> Zmniejszenie apetytu</p> <p><b>Niezbyt często</b> Hiperglikemia</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Kwasica<sup>b</sup>, nieprawidłowa tolerancja glukozy, zaburzenia równowagi elektrolitowej</p>	<p><b>Często</b> Zmniejszenie apetytu</p> <p><b>Niezbyt często</b> Hiperglikemia</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Kwasica<sup>b</sup>, nieprawidłowa tolerancja glukozy, zaburzenia równowagi elektrolitowej</p>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<p><b>Często</b> Bezsensowność</p> <p><b>Niezbyt często</b> Stan splątania</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Pobudzenie</p>	<p><b>Rzadko</b> Stan splątania</p>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<p><b>Często</b> Ból głowy, zawroty głowy</p> <p><b>Niezbyt często</b> Obwodowa neuropatia czuciowa</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Encefalopatia, krwotok śródczaszkowy, zaburzenia pozapiramidowe, omdlenia, parestezje</p>	<p><b>Rzadko</b> Ból głowy, obwodowa neuropatia czuciowa</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Encefalopatia, krwotok śródczaszkowy, omdlenia</p>
<b>Zaburzenia oka</b>	<p><b>Częstość nieznana</b> Zespół suchego oka</p>	

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

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane/częstość występowania	Działania niepożądane 3–4 stopnia/częstość występowania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*</b>	<p><b>Niezbyt często</b> Choroba żylna-okluzyjna wątroby, hepatotoksyczność</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Niewydolność wątroby, hepatomegalia, ból wątroby</p>	<p><b>Rzadko</b> Choroba żylna-okluzyjna wątroby, hepatotoksyczność</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Niewydolność wątroby</p>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<p><b>Często</b> Wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, świąd, łysienie</p> <p><b>Niezbyt często</b> Rumień wielopostaciowy, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, nadmierna potliwość</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Uogólniony rumień, zapalenie skóry, martwica lub owrzodzenie skóry, przebarwienia skóry<sup>d</sup>, suchość skóry</p>	<p><b>Niezbyt często</b> Wysypka plamisto-grudkowa, plamica, rumień</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Martwica skóry</p>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<p><b>Często</b> Ból kończyn, ból pleców, ból kości, ból stawów, ból mięśni</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Osłabienie mięśni</p>	<p><b>Rzadko</b> Ból kończyn, ból kości</p>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<p><b>Często</b> Ostra niewydolność nerek, krwiomocz</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Niewydolność nerek, zapalenie pęcherza moczowego<sup>e</sup>, bolesne oddawanie moczu</p>	<p><b>Niezbyt często</b> Ostra niewydolność nerek, krwiomocz</p>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<p><b>Bardzo często</b> Stany osłabienia (zmęczenie, osłabienie, letarg)</p> <p><b>Często</b> Obrzęk, gorączka<sup>e</sup>, dreszcze</p> <p><b>Niezbyt często</b> Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna</p>	<p><b>Często</b> Zmęczenie</p> <p><b>Rzadko</b> Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, gorączka<sup>e</sup></p>



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

\* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

<sup>a</sup> Klinicznie lub mikrobiologiczne udokumentowane zakażenie z neutropenią stopnia 3. lub 4. (bezwzględna liczba neutrofilów [ang. *absolute neutrophil count*, ANC]  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) i posocznica.

<sup>b</sup> Kwasica może być konsekwencją uwolnienia kwasu metanosulfonowego w wyniku aktywacji/rozszczenia treosulfanu w osoczu.

<sup>c</sup> Opisy przypadków (>2) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie uzyskane z innych źródeł.

<sup>d</sup> Brązowe zabarwienie.

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

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

##### Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 13,1% (74/564). Najczęstszym rodzajem zakażenia było zakażenie płuc (12/74 [16,2%]). Do patogenów wywołujących zakażenia należały: bakterie (np. z rodzaju *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), wirusy (np. wirus cytomegalii [ang. *cytomegalovirus*, CMV], wirus Epsteina-Barr [ang. *Epstein-Barr virus*, EBV], wirus opryszczki) oraz grzyby (np. z rodzaju *Candida*). Odsetek występowania zakażeń był najniższy u pacjentów leczonych schematem dawkowania 10 g/m<sup>2</sup> pc. treosulfanu na dobę od dnia -4 do dnia -2 (7,7%).

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

U jednego z 564 dorosłych pacjentów (0,2%) wystąpił wtórny nowotwór złośliwy (rak sutka). Inni badacze zgłosili kilka dodatkowych przypadków wtórnych nowotworów złośliwych po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Po długotrwałym leczeniu z zastosowaniem konwencjonalnych dawek doustnych treosulfanu u pacjentów z guzami litymi zaobserwowano ostrą białaczkę szpikową u 1,4% z 553 pacjentów.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zaburzenia krwi zaobserwowano u 67 z 564 dorosłych pacjentów (11,9%). Najczęstszym działaniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (11,3%). Najmniejszą częstość występowania obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m<sup>2</sup> na dobę od dnia -4 do dnia -2 (4,1%). Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 14 (12, 20) dni w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 10 g/m<sup>2</sup> oraz 17,5 (14, 21) dnia w przypadku dawki treosulfanu wynoszącej 14 g/m<sup>2</sup>.

### Zaburzenia serca

Zaburzenia serca zaobserwowano u 25 pacjentów (4,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków (1,2%), częstoskurcz zatokowy (0,9%), częstoskurcz nadkomorowy (0,4%) oraz dodatkowe skurcze komorowe (0,4%). Zaobserwowano pojedyncze przypadki zatrzymania akcji serca, niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego. Najmniejszą częstość występowania zaburzeń serca obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m<sup>2</sup> na dobę od dnia -4 do dnia -2 (2,7%).

### Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zaobserwowano u 357 pacjentów (63,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (39,5%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (36%), wymioty (22,5%), biegunka (15,6%) oraz ból brzucha (10,4%). Najmniejszą częstość występowania tych działań niepożądanych obserwowano w przypadku schematu dawkowania 10 g/m<sup>2</sup> pc. na dobę od dnia -4 do dnia -2 (odpowiednio 20,4%, 30,3%, 13,1%, 5,0% i 5,5%).

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ogólna częstość występowania choroby żylno-okluzyjnej wątroby wynosiła 0,9% (5/564). Chorobę żylno-okluzyjną wątroby obserwowano tylko w przypadku schematu dawkowania 14 g/m<sup>2</sup> pc. treosulfanu na dobę. Żaden z przypadków nie prowadził do zgonu ani nie stanowił zagrożenia dla życia.

### Dzieci i młodzież

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z dwóch badań klinicznych (z udziałem łącznie 88 pacjentów: mediana wieku 8 lat [zakres: 0–17 lat]), w których podawano treosulfan w skojarzeniu z fludarabiną (i w większości przypadków dodatkowo z tiotepą) jako leczenie kondycjonujące poprzedzające alloHSCT dzieciom i młodzieży z nowotworami złośliwymi i chorobami niezłośliwymi. Treosulfan podawano w dawkach z zakresu 10–14 g/m<sup>2</sup> pc. przez trzy kolejne dni.

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane/częstość występowania	Działania niepożądane 3–4 stopnia/częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><b>Bardzo często</b> Świąd</p> <p><b>Często</b> Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka, rumień, ból skóry, przebarwienia skóry<sup>b</sup>, łysienie</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Owrzodzenie skóry, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pieluszkowe zapalenie skóry<sup>a</sup></p>	<p><b>Często</b> Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, rumień</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><b>Częstość nieznana</b> Ból kończyn</p>	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><b>Częstość nieznana</b> Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego</p>	<p><b>Częstość nieznana</b> Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p><b>Częstość nieznana</b> Rumień moszny</p>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><b>Bardzo często</b> Gorączka<sup>c</sup></p> <p><b>Częstość nieznana</b> Dreszcze, zmęczenie, ból</p>	
Badania diagnostyczne	<p><b>Często</b> Zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Zwiększona aktywność <math>\gamma</math>-GT</p>	<p><b>Często</b> Zwiększenie stężenia bilirubiny</p> <p><b>Niezbyt często</b> Zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT)</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Zwiększona aktywność <math>\gamma</math>-GT</p>

\* Szczegółowe informacje, patrz punkty poniżej.

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

<sup>b</sup> Brązowe zabarwienie.

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń u 88 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosiła 11,4% (10/88), była więc porównywalna z częstością obserwowaną u dorosłych. Stwierdzono większą częstość występowania w grupie młodzieży w wieku 12–17 lat (6/35 [17,1%]) w porównaniu z młodszymi dziećmi (4/53 [7,5%]).

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

Inni badacze zgłosili pięć przypadków wtórnych nowotworów złośliwych (zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka limfoblastyczna, mięsak Ewinga) po leczeniu kondycjonującym opartym na treosulfanie. Wszystkich pięciu pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymało alloHSCT z powodu pierwotnych niedoborów odporności, tj. chorób, które same w sobie są związane ze zwiększonym ryzykiem nowotworów.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mediana (25., 75. percentyl) czasu trwania neutropenii wynosiła 21 (16, 26) dni w przypadku dzieci i młodzieży z nowotworami złośliwymi oraz 24 (17, 26) dni w przypadku pacjentów z chorobami niezłośliwymi.

### Zaburzenia układu nerwowego

Napady drgawkowe w przebiegu zakaźnego zapalenia mózgu zgłoszono u jednego z 88 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. W raporcie z badania przeprowadzonego z inicjatywy badacza u dzieci i młodzieży z pierwotnymi niedoborami odporności podano cztery przypadki napadów drgawkowych występujących po zastosowaniu schematów leczenia kondycjonującego opartych na treosulfanie (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Treosulfan to prolek dwufunkcyjnego leku alkilującego wykazującego aktywność cytotoksyczną względem krwiotwórczych komórek prekursorowych. Aktywność treosulfanu wynika z samoistnego przekształcenia do monoepoksydowej postaci pośredniej i L-diepoksybutanu (patrz punkt 5.2).

Wytwarzane epoksydy alkilują centra nukleofilowe kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i mają zdolność wytwarzania wiązań poprzecznych DNA, które uważa się za odpowiedzialne za zmniejszenie liczby komórek macierzystych i działania przeciwnowotworowego.

### Działanie farmakodynamiczne

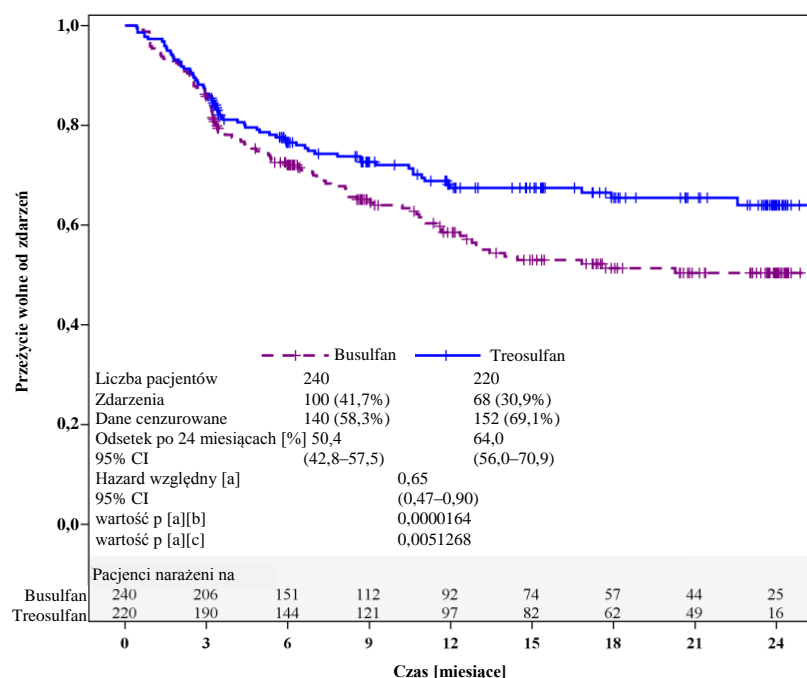
Treosulfan wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbiałaczkowej. Wykazano to na przykładzie przeszczepiania chłoniaków/białaczek, mięsaków i raków wątroby u myszy i szczurów, przeszczepów ksenogenicznych nowotworów ludzkich, biopsji nowotworów u ludzi oraz linii komórkowych.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W podstawowym badaniu fazy III dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i zwiększonym ryzykiem związanym ze standardowym leczeniem kondycjonującym z powodu starszego wieku ( $\geq 50$  lat) lub chorób towarzyszących (indeks chorób towarzyszących swoisty dla przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [ang. *haematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI]  $>2$ ) przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat leczenia kondycjonującego z zastosowaniem 3 dawek po  $10 \text{ g/m}^2$  pc. treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FT<sub>10</sub>; n = 220) lub schemat leczenia dożylnego z zastosowaniem busulfanu (dawka całkowita 6,4 mg/kg mc.) w skojarzeniu z fludarabiną (schemat FB2; n = 240) w przygotowaniu do alloHSCT. U 64% pacjentów występowała AML, a u 36% występował MDS. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 31–70 lat); 25% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) po 2 latach. Zdarzenia definiowano jako nawrót choroby, niepowodzenie przeszczepienia lub zgon (zależnie od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej). Wykazano statystycznie co najmniej równoważność (ang. *non-inferiority*) schematu FT<sub>10</sub> względem porównywanego schematu FB2 (ryc 1).

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



<sup>a</sup> Skorygowano względem rodzaju dawcy jako czynnika oraz grupy ryzyka i ośrodka jako warstwy z zastosowaniem modelu regresji Coxa.

<sup>c</sup>W przypadku testowania co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.

<sup>c</sup>W przypadku testowania wyższości (ang. *superiority*) treosulfanu w porównaniu z busulfanem.

Wyniki analiz EFS po 2 latach prowadzone w różnych wstępnie zdefiniowanych podgrupach (rodzaj dawcy, grupa ryzyka, choroba, grupa wiekowa, wartość wskaźnika HCT-CI, występowanie remisji w momencie włączenia do badania oraz różnorodne kombinacje tych parametrów) zawsze przemawiały na korzyść schematu leczenia treosulfanem (hazard względny [ang. *hazard ratio*, HR] w przypadku schematu FT<sub>10</sub> w porównaniu ze schematem FB2 <1), z jednym tylko wyjątkiem (grupa ryzyka I pacjentów chorych na MDS; HR: 1,14 [95% CI: 0,48–2,63]).

Dodatkowe wyniki przedstawiono w tabeli 1.

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

Parametr	Treosulfan	Busulfan	Hazard względny <sup>b</sup> (95% CI)	wartość p <sup>b</sup>
Liczba pacjentów	220	240		
Przeżycie całkowite <sup>a</sup> ; % (95% CI)	71,3 (63,6–77,6)	56,4 (48,4–63,6)	0,61 (0,42–0,88)	0,0082
Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji; % (95% CI)	24,6 (17,8–31,3)	23,3 (17,6–29,0)	0,87 (0,59–1,30)	0,5017
Skumulowana częstość występowania zgonu związanego z przeszczepieniem; % (95% CI)	12,1 (8,1–17,7)	28,2 (21,4–36,5)	0,54 (0,32–0,91)	0,0201

<sup>a</sup> W oparciu o estymacje Kaplana-Meiera. <sup>b</sup> Skorygowano względem rodzaju dawcy, grupy ryzyka i ośrodka z zastosowaniem modelu regresji Coxa.

Wyniki dotyczące GvHD przedstawiono w tabeli 2.

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

Parametr	Treosulfan	Busulfan	wartość p
Liczba pacjentów	220	240	
Ostra GvHD, wszystkie stopnie; % (95% CI)	52,1 (45,5–58,7)	58,8 (52,5–65,0)	0,1276
Ostra GvHD, stopnie III/IV; % (95% CI)	6,4 (3,2–9,6)	9,6 (5,9–13,3)	0,2099
Przewlekła GvHD <sup>a</sup> ; % (95% CI)	60,1 (49,8–70,3)	60,7 (53,1–68,4)	0,5236
Rozległa przewlekła GvHD <sup>a</sup> ; % (95% CI)	18,4 (12,0–24,8)	26,1 (19,2–33,1)	0,1099

<sup>a</sup> Przez okres do 2 lat po alloHSCT.

Dane na temat leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie (schemat FT<sub>14</sub> ± tiotepa; patrz punkt 4.2) u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są ograniczone. Głównymi wskazaniami do stosowania alloHSCT z leczeniem kondycjonującym treosulfanem u dorosłych pacjentów z chorobami niezłośliwymi są hemoglobinopatie (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia większa), pierwotne niedobory odporności, zaburzenia hemofagocytarne, zaburzenia związane z regulacją immunologiczną i niewydolność szpiku kostnego.

W jednym badaniu 31 pacjentów z chorobami niezłośliwymi leczono z zastosowaniem schematu FT<sub>14</sub> w skojarzeniu z globuliną antytymocytarną. Zakres wieku pacjentów wynosił od 0,4 do 30,5 roku, a u 29% stwierdzono wartości wskaźnika HCT-CI > 2. U wszystkich pacjentów doszło do odbudowy szpiku, a mediana czasu do odbudowy neutrofilów wynosiła 21 dni (zakres: 12–46 dni). Prognozowane przeżycie całkowite po dwóch latach wynosiło 90%. Całkowitą odpowiedź na leczenie, stwierdzaną na podstawie objawów klinicznych i wyników testów laboratoryjnych, zaobserwowano u 28 (90%) pacjentów (Burroughs LM i wsp., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996–2003).

Włoska grupa badawcza prowadziła leczenie 60 pacjentów z talasemią większą (zakres wieku: 1–37 lat, w tym 12 osób dorosłych) z zastosowaniem schematu FT<sub>14</sub> w skojarzeniu z tiotepą. Odbudowę szpiku stwierdzono u wszystkich pacjentów poza jednym, który zmarł w dniu +11. Mediana czasu do odbudowy neutrofilów i płytek krwi wynosiła 20 dni. Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy (zakres: 4–73 miesięcy), a prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach było równe 93% (95% CI: 83–97%). Nie stwierdzono różnic w wyniku leczenia między dziećmi a osobami dorosłymi (Bernardo ME i wsp.; *Blood* 2012; 120(2):473–6).

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

### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie oceniano u 70 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL), AML, MDS lub młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML), którzy otrzymywali schemat leczenia kondycjonującego zawierający treosulfan i fludarabinę z dodatkiem tiotepy (n = 65) lub bez tiotepy (n = 5) (patrz punkt 4.2). Łącznie 37 pacjentów (52,9%) było w wieku poniżej 12 lat.

U żadnego pacjenta nie wystąpiło pierwotne niepowodzenie przeszczepienia, jednak u jednego chorego na ALL doszło do wtórnego niepowodzenia przeszczepienia. Częstość występowania całkowitego chimeryzmu dawcy wynosiła 94,2% (90% CI: 87,2–98,0%) w czasie wizyty w dniu +28, 91,3% (90% CI: 83,6–96,1%) w czasie wizyty w dniu +100 oraz 91,2% (90% CI: 82,4–96,5%) w czasie wizyty w miesiącu 12.



Przeżycie całkowite po 12 miesiącach wynosiło 91,4% (90% CI: 83,9–95,5%). Łącznie zmarło 7 z 70 pacjentów (10,0%): dwóch z powodu nawrotu/progresji, trzech z przyczyn związanych z przeszczepieniem, a dwóch kolejnych z innych powodów. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon związany z przeszczepieniem do dnia +100 po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (pierwszorzędowy punkt końcowy), wynosi 98,6% (90% CI: 93,4–99,7%), ponieważ jeden z 70 pacjentów zmarł z przyczyn związanych z przeszczepieniem/leczeniem przed dniem +100 po przeszczepieniu. Śmiertelność związana z przeszczepieniem po 12 miesiącach wynosi 2,9% (90% CI: 0,9–8,9%). U jedenastu pacjentów stwierdzono nawrót/progresję. Skumulowana częstość występowania nawrotu/progresji wynosi 15,7% (90% CI: 8,6–22,9%) w miesiącu +12.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań leczenia kondycjonującego opartego na treosulfanie u dzieci i młodzieży z chorobami niezłośliwymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte pod koniec infuzji. Maksymalne stężenie w osoczu (średnia  $\pm$  SD) u dorosłych pacjentów po 2-godzinnej infuzji dożylnej treosulfanu w dawce 10, 12 lub 14 g/m<sup>2</sup> pc. wynosiło odpowiednio 306  $\pm$  94  $\mu$ g/ml, 461  $\pm$  102  $\mu$ g/ml i 494  $\pm$  126  $\mu$ g/ml.

### Dystrybucja

Treosulfan ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, jednak jego przenikanie przez barierę krew-mózg jest stosunkowo ograniczone (patrz punkt 5.3). Objętość dystrybucji u dorosłych pacjentów wynosi około 20–30 litrów. Nie zaobserwowano kumulacji dawki w przypadku stosowania zalecanego codziennego leczenia przez trzy kolejne dni. Treosulfan nie wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

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

W stężeniach do 100  $\mu$ M treosulfan nie ma jednoznacznego wpływu na aktywność enzymów CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 w warunkach *in vitro*. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, by w warunkach *in vivo* treosulfan uczestniczył w potencjalnych interakcjach warunkowanych przez CYP450 lub się do nich przyczyniał.

### Eliminacja

Stężenie treosulfanu w osoczu zmniejsza się w sposób wykładniczy, co można najlepiej opisać za pomocą procesu eliminacji pierwszego rzędu w modelu dwukompartamentowym. Okres półtrwania w fazie końcowej ( $T_{1/2\beta}$ ) podawanego dożylnie treosulfanu (w dawce do 47 g/m<sup>2</sup> pc.) wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Około 25–40% dawki treosulfanu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin, z czego niemal 90% w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu.

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

### Dzieci i młodzież

Konwencjonalne obliczanie dawki oparte tylko na wynikach pomiaru powierzchni ciała skutkuje istotnie większą ekspozycją (AUC) u małych dzieci i niemowląt, u których powierzchnia ciała jest mała w porównaniu z młodzieżą czy dorosłymi. Z tego powodu dawkę treosulfanu u dzieci i młodzieży należy dostosować do powierzchni ciała (patrz punkt 4.2).

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

### Badania na młodych zwierzętach

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### 6.3 Okres ważności

#### Nieotwarta fiołka

5 lat

#### Roztwór do infuzji po rekonstytucji

Wykazano, że po rekonstytucji z zastosowaniem roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 2 dni w temperaturze 25°C.

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

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

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

Instrukcja rekonstytucji treosulfanu:

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

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

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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