

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Trecondi 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Trecondi 1 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution i henhold til pkt. 6.6 indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning 50 mg treosulfan.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Treosulfan i kombination med fludarabin er indiceret som en del af konditionerende behandling før allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (alloHSCT) til voksne patienter og til pædiatriske patienter, der er over en måned gamle, med maligne og ikke-maligne sygdomme.

4.2 Dosering og administration

Administration af treosulfan skal overvåges af en læge med erfaring i konditionerende behandling efterfulgt af alloHSCT.

Dosering

Voksne med malign sygdom

Treosulfan gives i kombination med fludarabin.

Den anbefalede dosis og plan for administration er:

- Treosulfan 10 g/m² legemsoverfladeareal (body surface area, BSA) pr. dag som en 2-timers intravenøs infusion, der gives i 3 på hinanden følgende dage (dag -4, -3, -2) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale treosulfandosis er 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA dagligt som en 0,5-timers intravenøs infusion, der gives i 5 på hinanden følgende dage (dag -6, -5, -4, -3, -2) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale fludarabindosis er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -4, -3, -2 (FT₁₀-program).

Voksne med ikke-malign sygdom

Treosulfan gives i kombination med fludarabin med eller uden thiotepa.

Den anbefalede dosis og plan for administration er:

- Treosulfan 14 g/m² legemsoverfladeareal (BSA) pr. dag som en 2-timers intravenøs infusion, der gives i 3 på hinanden følgende dage (dag -6, -5, -4) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale treosulfandosis er 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA dagligt som en 0,5-timers intravenøs infusion, der gives i 5 på hinanden følgende dage (dag -7, -6, -5, -4, -3) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale fludarabindosis er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -6, -5, -4 (FT₁₄-program).
- Thiotepa 5 mg/kg to gange dagligt, givet som 2 intravenøse infusioner i løbet af 2–4 timer på dag -2 før en stamcelleinfusion (dag 0).

Specielle populationer

Pædiatrisk population ældre end 1 måned

Treosulfan gives i kombination med fludarabin, med thiotepa (forstærket program; FT₁₀₋₁₄TT-program) eller uden thiotepa (FT₁₀₋₁₄-program).

Den anbefalede dosis og plan for administration er:

- Treosulfan 10-14 g/m² legemsoverfladeareal (BSA) pr. dag som en 2-timers intravenøs infusion, der gives i 3 på hinanden følgende dage (dag -6, -5, -4) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale treosulfandosis er 30-42 g/m²;
- Dosis af treosulfan skal tilpasses til patientens BSA på følgende måde (se pkt. 5.2):

Legemsoverfladeareal (m ²)	Treosulfandosis (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 til < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² BSA dagligt som en 0,5-timers intravenøs infusion, der gives i 5 på hinanden følgende dage (dag -7, -6, -5, -4, -3) før en stamcelleinfusion (dag 0). Den totale fludarabindosis er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin,
- Thiotepa (forstærket program 5 mg/kg to gange dagligt), der gives som 2 intravenøse infusioner i løbet af 2–4 timer på dag -2 før en stamcelleinfusion (dag 0).

Treosulfans sikkerhed og virkning hos børn under 1 måned er endnu ikke klarlagt.

Ældre

Ingen dosisjustering er nødvendig i nogen undergruppe i den ældre population.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for let eller moderat nedsættelse, men treosulfan er kontraindiceret hos patienter med svær nedsættelse (se pkt. 4.3).

Administration

Treosulfan er til intravenøs anvendelse som en 2-timers infusion.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Når treosulfan håndteres, skal inhalation, hudkontakt eller kontakt med slimhinder undgås. Gravide medarbejdere skal udelukkes fra at håndtere cytotoxiske lægemidler.

Intravenøs administration skal udføres med en sikker teknik for at undgå ekstravasation (se pkt. 4.4).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof
- Aktiv ikke-kontrolleret infektionssygdom
- Samtidig svært nedsat hjerte-, lunge-, lever- og nyrefunktion
- Fanconis anæmi og andre forstyrrelser i dna-brudreparationssystemet
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Administration af levende vaccine

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Markant myelosuppression med pancytopeni er den ønskede terapeutiske virkning af treosulfan-baseret konditionerende behandling og forekommer hos alle patienter. Det anbefales derfor at overvåge antallet af blodlegemer hyppigt, indtil det hæmatopoietiske system er restitueret. I løbet af faserne med svær neutropeni (medianvarighed af den neutropene periode er 14-17,5 dage hos voksne og 20-22 dage hos pædiatriske patienter) er risikoen for infektion øget. Profylaktisk eller empirisk behandling mod infektion (bakteriel, viral, mykotisk) bør derfor overvejes. Støttebehandling med vækstfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocytter og/eller røde blodlegemer skal gives, hvis det er indiceret.

Sekundære maligniteter

Sekundære maligniteter er velunderbyggede komplikationer hos patienter, der overlever i lang tid efter alloHSCT. I hvor høj grad treosulfan bidrager til forekomsten er ukendt. Den mulige risiko for en sekundær malignitet skal forklares for patienten. På basis af humane data er treosulfan blevet klassificeret som karcinogent for mennesker af International Agency for Research on Cancer (IARC).

Mukositis

Oral mukositis (herunder med høj sværhedsgrad) er en meget almindelig bivirkning ved treosulfan-baseret konditionerende behandling efterfulgt af alloHSCT (se pkt. 4.8). Brugen af profylakse mod mucositis (f.eks. topikale antimikrobielle midler, barrierebeskyttende midler, is og tilstrækkelig oral hygiejne) anbefales.

Vacciner

Bør ikke anvendes samtidig med levende, svækkede vacciner.

Fertilitet

Treosulfan kan forringe fertiliteten. Derfor frarådes mænd, der er i behandling med treosulfan, at gøre en kvinde gravid under behandlingen og op til 6 måneder efter behandlingen, og de tilrådes at søge rådgivning om kryo-konservering af sæd, før behandlingen påbegyndes, på grund af muligheden for irreversibel infertilitet som følge af behandlingen med treosulfan.

Ovariesuppression og amenoré med menopausale symptomer er almindeligt forekommende hos præmenopausale patienter (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Krampeanfald

Der har været isolerede rapporter om krampeanfald hos spædbørn (≤ 4 måneder) med primære immundefekter efter konditionerende behandling med treosulfan i kombination med fludarabin eller cyclophosphamid. Derfor skal spædbørn ≤ 4 måneder overvåges for tegn på neurologiske bivirkninger. Selvom det ikke kan verificeres, at treosulfan var årsagen, kan det overvejes at bruge clonazepam-profylakse hos børn under 1 år.

Luftveje, thorax og mediastinum

Der var en signifikant forbindelse mellem alder og luftvejstoksicitet hos pædiatriske patienter i behandling med treosulfan-baseret konditionering.

Børn under 1 år (primært ikke-maligne sygdomme, især immundefekter) oplevede flere tilfælde af grad III/IV-luftvejstoksicitet, muligvis på grund af lungeinfektioner, der allerede var til stede, før den konditionerende behandling blev påbegyndt.

Dermatitis i bleområdet

Dermatitis i bleområdet kan opstå hos små børn som følge af, at treosulfan udskilles i urinen. Derfor skal bleen skiftes hyppigt i op til 6–8 timer efter hver infusion af treosulfan.

Ekstravasation

Treosulfan anses for at være et irriterende stof. Præparatet skal indgives intravenøst med en sikker teknik. Hvis der er mistanke om ekstravasation, skal der implementeres almindelige sikkerhedsforanstaltninger. Der er ikke påvist nogen specifik foranstaltning, der kan anbefales.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der blev ikke observeret nogen interaktion med treosulfan ved højdosis kemoterapi.

Detaljerede *in-vitro*-studier udelukkede ikke fuldstændigt mulige interaktioner mellem høje plasmakoncentrationer af treosulfan og CYP3A4, CYP2C19 eller P-glycoprotein (P-gp)-substrater. Fysiologisk baserede farmakokinetiske modeller forudså en svag (AUC-forhold $\geq 1,25$ og < 2) til moderat (AUC-forhold ≥ 2 og < 5) interaktion for CYP3A4, en svag interaktion for CYP2C19 og en ubetydelig (AUC-forhold $< 1,25$) interaktion for P-gp. Derfor må lægemidler med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin), som er substrater for CYP3A4 eller CYP2C19 ikke gives i løbet af behandlingen med treosulfan.

I betragtning af den overordnede timing af behandlinger og de respektive farmakokinetiske egenskaber for samtidigt anvendte lægemidler (f.eks. halveringstid) kan interaktionspotentialitet reduceres til “ingen interaktion” (AUC-forhold $< 1,25$), hvis alle samtidigt anvendte lægemidler doseres 2 timer før eller 8 timer efter en 2-timers intravenøs infusion af treosulfan.

Virkingen af treosulfan på fludarabins farmakokinetik er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af treosulfan til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Treosulfan er kontraindikeret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om treosulfan udskilles i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med treosulfan.

Fertilitet

Treosulfan kan forringe fertiliteten hos mænd og kvinder (se pkt. 4.4). Mænd skal søge rådgivning om kryo-konservering af sæd før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet.

Som det er kendt for andre alkyliserende konditionerende midler, kan treosulfan forårsage ovariesuppression og amenoré med menopausale symptomer hos præmenopausale kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Treosulfan påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved treosulfan, som kvalme, opkastning eller svimmelhed, kan påvirke disse funktioner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Markant myelosuppression/pancytopeni er den ønskede terapeutiske virkning af konditionerende behandling og forekommer hos alle patienter. Antallet af blodlegemer normaliseres sædvanligvis efter HSCT.

De mest almindeligt observerede bivirkninger (voksne/pædiatriske patienter) efter treosulfan-baseret konditionering efterfulgt af alloHSCT omfatter samlet antal infektioner (10,1 %/11,6 %), mave-tarm-sygdomme (kvalme [38,0 %/26,4 %], stomatitis [36,4 %/66,1 %], opkastning [22,5 %/42,1 %], diarré [14,4 %/33,1 %], abdominalsmerter [9,6 %/17,4 %]), træthed (14,4 %/1,7 %), hepatotoksicitet (0,3 %/26,4 %), febril neutropeni (10,1 %/1,7 %), nedsat appetit (8,0 %/0,8 %), makulopapuløst udslæt (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopeci (1,5 %/9,9 %), pyreksi (4,1 %/13,2 %), ødem (6,2 %/0,8 %), udslæt (0,7 %/5,8 %) og forhøjede niveauer af alanintransaminase (ALAT [4,9 %/10,7 %]), aspartattransaminase (ASAT [4,1 %/6,6 %]) og bilirubin (17,1 %/6,6 %).

Voksne

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne af bivirkninger rapporteret i den nedenstående tabel er afledt fra 5 kliniske studier (der inkluderede i alt 613 patienter), hvor treosulfan kombineret med fludarabin blev undersøgt som konditionerende behandling før alloHSCT hos voksne patienter. Treosulfan blev administreret i et dosisinterval på 10-14 g/m² BSA i 3 på hinanden følgende dage.

Bivirkninger er anført nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældent ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme*	Almindelig Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske), sepsis ^a Ikke kendt Septisk shock ^c	Almindelig Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske), sepsis ^a Ikke kendt Septisk shock ^c
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)*	Ikke kendt Behandlingsrelateret sekundær malignitet	Ikke kendt Behandlingsrelateret sekundær malignitet
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni	Meget almindelig Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni
Immunsystemet	Almindelig Overfølsomhed	
Metabolisme og ernæring	Almindelig Nedsat appetit Ikke almindelig Nedsat glucosetolerans, inklusive hyperglykæmi og hypoglykæmi Ikke kendt Acidose ^b	Almindelig Nedsat appetit Ikke almindelig Nedsat glucosetolerans, inklusive hyperglykæmi og hypoglykæmi Ikke kendt Acidose ^b
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Insomni Ikke almindelig Forvirret tilstand	Ikke kendt Forvirret tilstand
Nervesystemet	Almindelig Hovedpine, svimmelhed Ikke almindelig Intrakraniel blødning, perifer sensorisk neuropati Ikke kendt Encefalopati, ekstrapyramidal sygdom, synkope, paræstesi	Ikke almindelig Hovedpine Ikke kendt Encefalopati, intrakraniel blødning, synkope, perifer sensorisk neuropati
Øjne	Ikke kendt Tørre øjne	
Øre og labyrint	Ikke almindelig Vertigo	
Hjerte*	Almindelig Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kendt Hjertestop, hjertesvigt, myokardieinfarkt, perikardiel effusion	Ikke almindelig Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kendt Hjertestop, myokardieinfarkt

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Vaskulære sygdomme	Almindelig Hypertension, hypotension, rødmen Ikke almindelig Hæmatom Ikke kendt Embolisme	Ikke almindelig Hypertension Ikke kendt Embolisme
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Dyspnø, epistaksis Ikke almindelig Pneumonitis, pleural effusion, faryngeal eller laryngeal inflammation, orofaryngeale smerter, hikke Ikke kendt Laryngeale smerter, hoste, dysfoni	Ikke almindelig Dyspnø Ikke kendt Pneumonitis, pleural effusion, faryngeal inflammation, epistaksis
Mave-tarm-kanalen*	Meget almindelig Stomatitis/mukositis, diarré, kvalme, opkastning Almindelig Orale smerter, gastritis, dyspepsi, forstoppelse, dysfagi, abdominalsmerter, øsofageale smerter eller mave-tarm-smerter Ikke almindelig Blødning i munden, abdominal udspiling, mundtørhed Ikke kendt Blødning i maven, neutropen kolitis, øsofagitis, anal inflammation	Almindelig Stomatitis/mukositis, diarré, kvalme, abdominalsmerter Ikke almindelig Opkastning, orale smerter, dysfagi, øsofageale smerter eller mave-tarm-smerter Ikke kendt Blødning i maven eller munden, neutropen kolitis
Lever og galdeveje*	Ikke almindelig Venookklusiv leversygdom Ikke kendt Hepatotoksicitet, hepatomegali	Ikke kendt Venookklusiv leversygdom, hepatotoksicitet

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Hud og subkutane væv	Almindelig Makulopapuløst udslæt, purpura, erytem, palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, pruritus, alopeci Ikke almindelig Erythema multiforme, dermatitisacneiform, udslæt, tør hud Ikke kendt Hudnekrose eller sår, dermatitis, hyperpigmentering af hud^d	Ikke almindelig Makulopapuløst udslæt Ikke kendt Hudnekrose, purpura, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Smerter i ekstremitet, rygsmerter, knoglesmerter, arthritis Ikke almindelig Myalgi	Ikke kendt Smerter i ekstremitet, knoglesmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig Akut nyreskade, hæmaturi Ikke almindelig Smerter i urinrøret Ikke kendt Nyresvigt, hæmoragisk cystitis^c, dysuri	Ikke almindelig Akut nyreskade Ikke kendt Hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Astenske tilstande (træthed, asteni, letargi) Almindelig Ødem, pyreksi^e, kulderystelser Ikke almindelig Ikke-kardielle brystmerter, smerter	Almindelig Træthed Ikke kendt Ikke-kardielle brystmerter, pyreksi^e
Undersøgelser	Meget almindelig Forhøjet bilirubin i blodet Almindelig Forhøjede transaminaser (ALAT/ASAT), forhøjet γGT, forhøjet C-reaktivt protein, vægttab, vægtøgning Ikke almindelig Forhøjet basisk fosfatase i blodet Ikke kendt Forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) i blodet	Almindelig Forhøjet bilirubin i blodet, forhøjede transaminaser (ALAT/ASAT), forhøjet γGT Ikke almindelig Forhøjet C-reaktivt protein Ikke kendt Forhøjet basisk fosfatase i blodet

- * Se detaljerede afsnit nedenfor
- ^a Klinisk eller mikrobiologisk dokumenteret infektion med grad 3 eller 4 neutropeni (absolut neutrofilalt [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) og sepsis
- ^b Acidose kan være en følgevirkning af frigivelsen af methansulfonsyre via treosulfanaktivering/spaltning i plasma
- ^c Sagsrapporter (> 2) efter treosulfan-baseret konditionering indhentet fra andre kilder
- ^d Bronzefarvet pigmentering
- ^e Feber uden neutropeni, hvor neutropeni er defineret som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner samlet set

Den samlede forekomst af infektioner var 10,1 % (62/613). Dette indbefatter forekomsten af bakterielle, virale og mykotiske infektioner (50/613; 8,1 %) og af sepsis samlet set (12/613; 2 %). Den hyppigste infektionstype var lungeinfektion (10/62 [16,1 %]). Patogener omfattede bakterier (f.eks. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), vira (f.eks. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) samt svampe (f.eks. candida). Sepsis samlet set indbefatter sepsis (9/613; 1,5 %), stafylokoksepsis (2/613; 0,3 %) og enterokoksepsis (1/613; 0,2 %). Infektionshyppigheden var lavest hos patienter i behandling med dosisprogrammet med 10 g/m² treosulfan dagligt fra dag -4 til -2 (8,1 %).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

En ud af 613 voksne patienter (0,2 %) udviklede en sekundær malignitet (brystcancer). Et par andre tilfælde af sekundær malignitet efter treosulfan-baseret konditionering er blevet rapporteret af andre investigatoren. Efter langvarig behandling med konventionelle doser af oral treosulfan hos patienter med faste tumorer blev akut myeloid leukæmi observeret hos 1,4 % ud af 553 patienter.

Blod og lymfesystem

Der blev observeret blodforstyrrelser hos 62 ud af 613 voksne patienter (10,1 %). Den hyppigste bivirkning var febril neutropeni (10,1 %). Den laveste forekomst blev registreret med dosisprogrammet med 10 g/m²/dag, dag -4 til -2 (4,4 %). Den mediane (25 %/75 % percentiler) varighed af neutropeni var 14 (12; 20) dage med en treosulfan-dosis på 10 g/m² og 17,5 (14; 21) dage med en treosulfan-dosis på 14 g/m².

Hjerte

Der blev observeret hjerteforstyrrelser hos 21 patienter (3,4 %). De hyppigste bivirkninger var hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer (1,0 %), sinustakykardi (0,8 %), supraventrikulær takykardi (0,3 %) og ventrikulær ekstrasystole (0,3 %). Der opstod isolerede tilfælde af hjertestop, hjertesvigt og myokardieinfarkt. Den laveste hyppighed af hjerteforstyrrelser blev set med dosisprogrammet med 10 g/m²/dag, dag -4 til -2 (2,6 %).

Mave-tarm-kanalen

Der blev observeret mave-tarm-forstyrrelser hos 379 patienter (61,8 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme (38,0 %), stomatitis (36,4 %), opkastning (22,5 %), diarré (14,4 %) og abdominalsmerter (9,6 %). De laveste hyppigheder af disse bivirkninger blev observeret med dosisprogrammet med 10 g/m² dagligt, dag -4 til -2 (hhv. 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % og 6,7 %).

Lever og galdeveje

Den samlede forekomst af venookklusiv leversygdom (VOD) var 0,8 % (5/613). VOD opstod kun med dosisprogrammet med 14 g/m²/dag treosulfan. Ingen af disse tilfælde var dødelige eller livstruende.

Pædiatrisk population

Tabel over bivirkninger

De rapporterede bivirkninger i tabellen nedenfor er udledt fra 2 kliniske studier (der inkluderede i alt 121 patienter; medianalder 7 år [interval 0–17 år]), hvor treosulfan kombineret med fludarabin (og for det meste yderligere med thiotepa) blev administreret som konditionerende behandling før alloHSCT hos pædiatriske patienter med malign eller ikke-malign sygdom. Treosulfan blev administreret i et dosisinterval på 10-14 g/m² BSA i 3 på hinanden følgende dage.

Bivirkninger er anført nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske)	Almindelig Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*	Ikke kendt Behandlingsrelateret sekundær malignitet ^a	Ikke kendt Behandlingsrelateret sekundær malignitet ^a
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig Myelosuppression, pancytopeni	Meget almindelig Myelosuppression, pancytopeni
	Ikke kendt Febril neutropeni	Ikke kendt Febril neutropeni
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt Alkalose, elektrolytforstyrrelse, hypomagnesiæmi, nedsat appetit	Ikke kendt Alkalose
Nervesystemet*	Almindelig Hovedpine	Ikke kendt Paræstesi
	Ikke kendt Krampeanfald, paræstesi	
Øjne	Ikke kendt Konjunktival blødning, tørre øjne	
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt Kapillært lækagesyndrom, hypertension, hypotension	Ikke kendt Kapillært lækagesyndrom, hypertension, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Orofaryngeale smerter, epistaksis	Ikke kendt Hypoksi
	Ikke kendt Hypoksi, hoste	

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Stomatitis/mukositis, diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter Almindelig Dysfagi, anal inflammation, orale smerter Ikke kendt Neutropen kolitis, dyspepsi, proktitis, gingival smerte, øsofageal smerte, forstoppelse	Meget almindelig Stomatitis/mukositis Almindelig Dysfagi, diarré, kvalme, opkastning Ikke kendt Neutropen kolitis, abdominalsmerter, øsofageal smerte
Lever og galdeveje	Meget almindelig Hepatotoksicitet Ikke kendt Venookklusiv leversygdom, hepatomegali	
Hud og subkutane væv	Meget almindelig Pruritus, alopeci Almindelig Eksfoliativ dermatitis, makulopapuløst udslæt, udslæt, erytem, urticaria, smerter i hud, hyperpigmentering af hud^b Ikke kendt Hudsår, erythema multiforme, bulløs dermatitis, dermatitis acneiform, palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, dermatitis i bleområdene^a	Almindelig Eksfoliativ dermatitis, makulopapuløst udslæt Ikke kendt Erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt Smerter i ekstremitet	
Nyrer og urinveje	Ikke kendt Akut nyreskade, nyresvigt, ikke-infektøs cystitis, hæmaturi	Ikke kendt Akut nyreskade, nyresvigt, ikke-infektøs cystitis
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt Erytem på skrotum, smerter i penis	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Pyreksi^c Almindelig Kulderystelser Ikke kendt Ansigtssødem, træthed, smerter	

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
Undersøgelser	Meget almindelig Forhøjet ALAT Almindelig Forhøjet ASAT, forhøjet blodbilirubin, forhøjet C-reaktivt protein Ikke kendt Forhøjet γ GT	Almindelig Forhøjet ALAT, forhøjet blodbilirubin Ikke kendt Forhøjet ASAT, forhøjet γ GT, forhøjet C-reaktivt protein

* Se detaljerede afsnit nedenfor

^a Sagsrapporter (> 1) efter treosulfan-baseret konditionering indhentet fra andre kilder

^b Bronzefarvet pigmentering

^c Feber uden neutropeni, hvor neutropeni er defineret som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Den samlede forekomst af infektioner hos 121 pædiatriske patienter var 11,6 % (14/121) og svarer dermed til, hvad der observeres hos voksne. Hyppigheden var højere i den pædiatriske gruppe på 12-17 år (6/39 [15,4 %]) sammenlignet med yngre børn (7/59 [11,9 %]).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

1 tilfælde af sekundær malignitet (myelodysplastisk syndrom) er rapporteret hos et barn ca. 12 måneder efter treosulfan-baseret konditionering for seglcellesygdom. 6 tilfælde af sekundær malignitet er rapporteret af andre investigatorefter treosulfan-baseret konditionering. 5 pædiatriske patienter fik alloHSCt for primære immundefekter, dvs. sygdomme, der i sig selv har en øget risiko for neoplasier. De udviklede myelodysplastisk syndrom, akut lymfoblastisk leukæmi og Ewings sarkom. Én patient med hæmofagocytisk lymfohistiocytose udviklede sekundær juvenil kronisk myeloid leukæmi.

Blod og lymfesystem

Den mediane (25 %/75 % percentiler) varighed af neutropeni var 22 (17; 26) dage hos pædiatriske patienter med malign sygdom og 20 (15; 25) dage hos patienter med ikke-malign sygdom.

Nervesystemet

Krampeanfald i forbindelse med en encefalitisinfektion blev rapporteret hos 1 ud af 121 pædiatriske patienter. En rapport fra et investigator-initieret studie hos børn med primære immundefekter anfører 5 tilfælde af krampeanfald, der opstod efter andre treosulfan-baserede konditioneringsprogrammer (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

De primære toksiske virkninger af treosulfan er markant myeloablation og pancytopeni. Desuden kan der opstå acidose, hudtoksicitet, kvalme, opkastning og gastritis. Hvis der ikke skulle udføres en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, ville den anbefalede dosis af treosulfan udgøre en overdosering. Der er ingen kendt specifik antidot til treosulfan. Den hæmatologiske status skal overvåges nøje, og der skal iværksættes kraftige støtteforanstaltninger, hvis det er medicinsk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AB02

Virkningsmekanisme

Treosulfan er et *prodrug* af et bifunktionelt alkyleringsmiddel med cytotoxisk aktivitet mod hæmatopoietiske precursorceller. Treosulfans aktivitet skyldes den spontane omdannelse til et monoepoxidmellemprodukt og L-diepoxibutan (se pkt. 5.2).

De dannede epoxider alkylerer nukleofile centre i deoxyribonukleinsyre (dna) og er i stand til at inducere dna-krydsbindinger, hvilket anses for at være ansvarlig for den stamcelledepleterende og antineoplastiske virkning.

Farmakodynamisk virkning

Treosulfan har en bred antineoplastisk og antileukæmisk aktivitet. Dette er vist for transplanterede muse- og rottelymfomer/leukæmier, sarkomer og hepatomer, humane tumorxenografter, humane tumorbiopsier og cellelinjer.

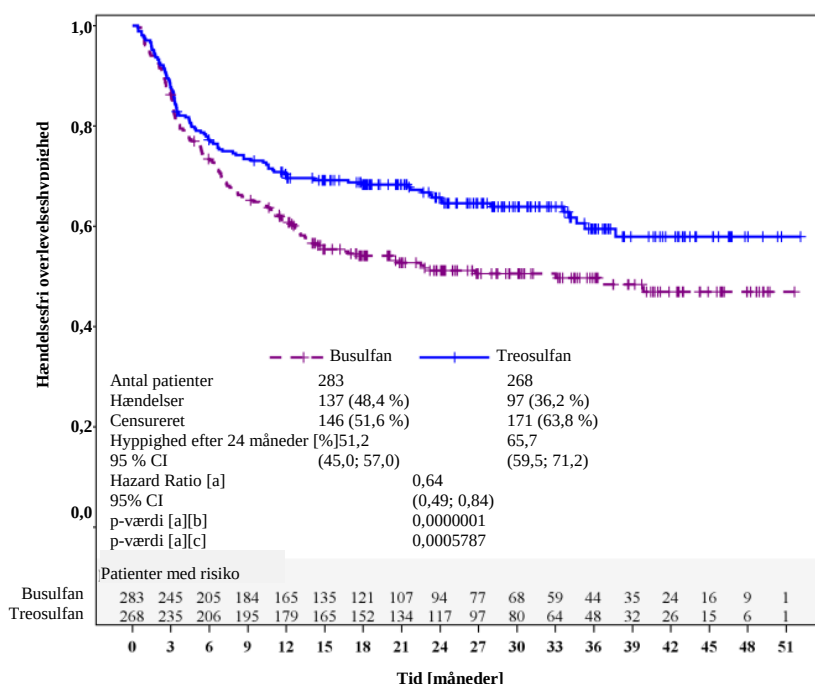
Den immunundertrykkende virkning af treosulfan tilskrives toksiciteten mod primitive og specialiserede progenitorceller, T- og NK-celler, reduktion af cellularitet af primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende virkning på 'cytokin-stormen', der går forud for udviklingen af Graft-versus-Host-Disease (GvHD) og er involveret i patogenesen for venookklusiv sygdom.

Klinisk virkning og sikkerhed

I det pivotale fase III-studie blev voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) og en øget risiko ved standard konditionerende behandling som følge af højere alder (≥ 50 år) eller komorbiditeter (hæmatopoietisk celletransplantation komorbiditetsindeks-score [HCT-CI-score] > 2) randomiseret til at få konditionerende behandling med 3×10 g/m² treosulfan kombineret med fludarabin (FT₁₀; n = 268) eller et program med intravenøs busulfan (total dosis 6,4 mg/kg) kombineret med fludarabin (FB2; n = 283), efterfulgt af alloHSCT. 64 % af patienterne havde AML og 36 % MDS. Medianalderen for patienterne var 60 år (interval 31-70 år), 25 % af patienterne var over 65 år.

Det primære endepunkt i dette studie var hændelsesfri overlevelse (event-free survival, EFS) efter 2 år. Hændelser blev defineret som sygdomsrecidiv, transplantationssvigt eller dødsfald (den hændelse, der fandt sted først). Non-inferioritet af FT₁₀ versus referencen FB2 blev statistisk bevist. P-værdien på 0,0005787 indikerer treosulfans superioritet sammenlignet med busulfan (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-estimer af hændelsesfri overlevelse (fuldstændigt analysesæt)



^a Justeret for donortype som faktor og risikogruppe og center som strata ved hjælp af Cox regressionsmodel.

^b For test af non-inferioritet af treosulfan sammenlignet med busulfan.

^c For test af superioritet af treosulfan sammenlignet med busulfan.

Analysen af EFS efter 2 år for forskellige prædefinerede undergrupper (donortype, risikogruppe, sygdom, aldersgruppe, HCT-CI-score, remissionsstatus ved indgang i studiet og forskellige kombinationer af disse parametre) var altid favorabel for treosulfan-programmet (hazard ratio [HR] for FT₁₀ vs. FB2 < 1) med kun én undtagelse (risikogruppe II med donormatch fra familie (MRD)-patienter, HR 1,18 [95 % CI 0,61; 2,26]). Yderligere resultater er vist i tabel 1.

Tabel 1: Behandlingsresultater efter 24 måneder (fuldstændigt analysesæt)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Hazard ratio ^b (95 % CI)	P-værdi ^b
Antal patienter	268	283		
Samlet overlevelse ^a ; % (95 % CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativ forekomst af recidiv/progression; % (95 % CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativ forekomst af transplantationsrelateret mortalitet; % (95 % CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Baseret på Kaplan-Meier-estimer, ^b justeret for donortype, risikogruppe og center ved hjælp af Cox regressionsmodel				

Resultater for GvHD er vist i tabel 2.

Tabel 2: Kumulativ forekomst af GvHD (fuldstændigt analysesæt)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-værdi
Antal patienter	268	283	
Akut GvHD, alle grader, % (95 % CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akut GvHD, grad III/IV; % (95 % CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronisk GvHD ^a ; % (95 % CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Omfattende kronisk GvHD ^a ; % (95 % CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Op til 2 år efter alloHSCT			

Der er begrænset tilgængelig information om treosulfan-baseret konditionering (FT₁₄-program ± thiotepe; se pkt. 4.2) hos voksne patienter med ikke-maligne sygdomme (*non-malignant disorders*, NMD). De primære indikationer for en alloHSCT med treosulfan-konditionering hos voksne patienter med NMD er hæmoglobinopati (f.eks. seglcellesygdom, *thalassaemia major* [TM]), primær immundefekt, hæmofagocytisk sygdom, immundysregulerings sygdom og knoglemarvssvigt.

I et studie blev 31 NMD-patienter behandlet med FT₁₄-programmet plus anti-thymocytglobulin. Patienternes alder var fra 0,4 til 30,5 år, og 29 % havde HCT-CI-scores på > 2. Transplantationerne virkede hos alle patienterne, med en mediantid til, at neutrofilerne havde slået sig ned i knoglemarven, på 21 (interval 12–46) dage. Den forventede samlede overlevelse efter to år var 90 %. Der blev observeret et fuldstændigt sygdomsrespons hos 28 patienter (90 %), målt ved kliniske symptomer og laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk gruppe behandlede 60 TM-patienter (alder fra 1-37 år, herunder 12 voksne) med FT₁₄- plus thiotepe-programmet. Transplantationerne virkede hos alle patienterne undtagen en, som døde på dag +11. Mediantiden til, at neutrofiler og trombocytter var normale, var 20 dage. Med en median opfølgning på 36 måneder (interval 4-73), var sandsynligheden for samlet overlevelse efter 5 år 93 % (95 % CI 83-97 %). Der blev ikke observeret nogen forskel hvad angår udfaldet mellem børn og voksne (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

En retrospektiv sammenligning af treosulfan-baseret (n = 16) *versus* busulfan-baseret (n = 81) konditionering hos voksne patienter afdækkede ret sammenlignelige overlevelsesshyppigheder (70,3 ± 15,1 % vs. 69,3 ± 5,5 %), mens risikoen for akut GvHD var lavere i treosulfangruppen (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).

Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden af treosulfan-baseret konditionering blev evalueret hos 70 patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL), AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukæmi (JMML), som fik et konditioneringsprogram med treosulfan og fludarabin med (n = 65) eller uden (n = 5) thiotepe. Treosulfandosen blev tilpasset efter patientens BSA, og der blev administreret 10, 12 eller 14 g/m² legemsoverfladeareal pr. dag som en 2-timers intravenøs infusion på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusion (dag 0). I alt 37 patienter (52,9 %) var yngre end 12 år.

Ingen af patienterne oplevede et primært transplantationssvigt, men en patient med ALL oplevede et sekundært transplantationssvigt. Forekomsten af fuldstændig donortypekimærisme var 94,2 % (90 % CI 87,2-98,0 %) ved besøget på dag +28, 91,3 % (90 % CI 83,6-96,1 %) ved besøget på dag +100 og 91,2 % (90 % CI 82,4-96,5 %) ved besøget efter måned 12.

Den samlede overlevelse efter 24 måneder var 85,7 % (90 % CI 77,1-91,2 %). Samlet set er 12 ud af 70 patienter (17,1 %) døde, 8 patienter som følge af recidiv/progression og 4 patienter transplantationsrelateret. Frihed fra transplantationsrelateret mortalitet indtil dag +100 efter HSCT (primært endepunkt) var 98,6 % (90 % CI 93,4-99,9 %). Der blev noteret

1 transplantations/behandlingsrelateret dødsfald indtil dag +100 efter HSCT. Transplantationsrelateret mortalitet efter 24 måneder var 4,6 % (90 % CI 1,8-11,4 %). 16 patienter led af recidiv/progression. Den kumulative forekomst af recidiv/progression var 23,0 % (90 % CI 14,7-31,3 %) ved måned +24.

Virkningen og sikkerheden af treosulfan/fludarabin ± thiotepa-baseret konditionering blev endvidere undersøgt hos 51 patienter med ikke-maligne sygdomme (primær immundefekt, hæmoglobinopati, medfødt stofskiftefejl og knoglemarvssvigtssyndromer). Treosulfandosen blev tilpasset efter patientens BSA, og der blev administreret 10, 12 eller 14 g/m² legemsoverfladeareal pr. dag som en 2-timers intravenøs infusion på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusion (dag 0). Doseringsplanen blev tilpasset under forsøget med hensyn til de anvendte BSA-kategorier for de forskellige doser, som følge heraf fik 2 patienter en højere dosis sammenlignet med den oprindelige doseringsplan. 50 evaluerbare patienter, der blev behandlet med referencekonditioneringsregimet busulfan/fludarabin ± thiotepa fungerede som aktivkontrolgruppe. Busulfandosen blev tilpasset efter patientens kropsvægt, og der blev administreret 3,2 to 4,8 mg/kg/dag på dag -7, -6, -5 og -4. De fleste forsøgspatienter (84 % i begge arme) modtog det intensiverede regime med thiotepa indgivet som 2 enkeltdoser på 5 mg/kg kropsvægt på dag -2. De fleste af patienterne var 28 dage til 11 år gamle (88,2 % i treosulfanarmen og 80 % i busulfanarmen). Alfa blev ikke kontrolleret for multipel testning i dette forsøg. Forekomsten af frihed fra transplantationsrelateret (behandlingsrelateret) mortalitet indtil dag +100 (primært endepunkt) var 100,0 % (90 % CI 94,3%-100,0 %) i treosulfanarmen og 90,0 % (90 % CI 80,1 %-96,0 %) i busulfanarmen. Den samlede overlevelse efter 1 år var 96,1 % (90 % CI 88,0 %-98,8 %) med treosulfan og 88,0 % med busulfan (90 % CI 77,9 %-93,7 %). I alt 2 patienter (3,9 %) i treosulfanarmen og 2 patienter (4,0 %) i busulfanarmen oplevede primært transplantationssvigt, mens sekundært transplantationssvigt blev rapporteret for 9 patienter (18,4 %), der modtog treosulfan-baseret konditionering. Forekomsten af komplet donortype-kimærisme var sammenlignelig mellem grupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Treosulfan er et *prodrug*, der omdannes spontant under fysiologiske betingelser (pH 7,4, 37 °C) til et monoepoxidmellemprodukt og L-diepoxybutan med en halveringstid på 2,2 timer.

Absorption

Efter intravenøs administration nås de maksimale plasmaniveauer ved slutningen af infusionstiden. Maksimale plasmaniveauer (gennemsnit ± SD) hos voksne patienter efter en 2-timers intravenøs infusion med 10, 12 eller 14 g/m² treosulfan var hhv. 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml og 494 ± 126 µg/ml.

Fordeling

Treosulfan fordeles hurtigt i kroppen. Gennemtrængningen af blod-hjernebarrieren er imidlertid ret begrænset (se pkt. 5.3). Fordelingsvoluminet hos voksne patienter er ca. 20–30 liter. Der blev ikke observeret nogen dosisakkumulation med den anbefalede daglige behandling i 3 på hinanden følgende dage.

Treosulfan binder ikke til plasmaproteiner.

Biotransformation

Under fysiologiske betingelser (pH 7,4, temperatur 37 °C) omdannes det farmakologisk inaktive treosulfan spontant (ikke-enzymatisk) til det aktive monoepoxidmellemprodukt (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybutan-3,4-diol-4-methansulfonat) og til sidst til L-diepoxybutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxybutan).

Treosulfan hæmmer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 med testosteron som substrat. Hvis midazolam blev anvendt som substrat, var treosulfan imidlertid en reversibel hæmmer for CYP2C19 og 3A4. Treosulfan hæmmer ikke substrattransport via forskellige transportproteiner med undtagelse af P-gp og MATE2 ved meget høje koncentrationer.

Elimination

Plasmakoncentrationerne af treosulfan falder eksponentielt, og de kan bedst beskrives som en førsteordens-eliminationsproces tilpasset til en *two compartment*-model.

Den terminale halveringstid ($T_{1/2\beta}$) for intravenøst administreret treosulfan (op til 47 g/m²) er ca. 2 timer. Ca. 25–40 % af treosulfandosen udskilles uændret i urinen i løbet af 24 timer, hvoraf næsten 90 % i løbet af de første 6 timer efter administration.

Linearitet/non-linearitet

Regressionsanalyse af arealet under kurven ($AUC_{0-\infty}$) versus treosulfandosis indikerede en lineær korrelation.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der blev ikke udført nogen farmakokinetiske studier med treosulfan hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion, da sådanne patienter generelt er udelukket fra alloHSCT. Ca. 25–40 % af treosulfan udskilles i urinen. Der blev imidlertid ikke observeret nogen påvirkning af nyrefunktionen på den renale clearance af treosulfan.

Pædiatrisk population

Traditionel dosisberegning blot baseret på BSA fører til en signifikant højere eksponering (AUC) af mindre børn og spædbørn med lav BSA sammenlignet med unge eller voksne. Derfor skal doseringen af treosulfan hos pædiatriske patienter tilpasses til BSA (se pkt. 4.2), hvilket medfører en sammenlignelig treosulfaneksponering hos børn i alle aldersgrupper svarende til eksponering for en dosis på 3 x 14 g/m² hos voksne.

Den gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid for treosulfan var sammenlignelig i de forskellige aldersgrupper og i intervallet fra 1,3 til 1,6 timer.

Evalueret af farmakokinetik/farmakodynamik viste ikke en signifikant ændring af tid til *engraftment* som funktion af AUC.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Subkronisk, intravenøs behandling af rotter i fire uger førte til hæmatologiske ændringer i form af et nedsat niveau af leukocytter og neutrofile granulocytter, nedsat relativ milt- og thymusvægt i en lymfoid atrofisammenhæng og knoglemarvsundertrykkelse. Der blev observeret lymfocytisk infiltration i skeletmuskulaturen og histopatologiske ændringer i urinblæren. Tegn på hæmaturi sås hovedsageligt hos hanner.

Som følge af den alkylerende virkningsmekanisme er treosulfan karakteriseret som et genotoksisk stof med karcinogent potentiale. Der er ikke blevet udført specifikke studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med treosulfan hos dyr. Kroniske toksicitetsundersøgelser med rotter viste dog, at spermatogenese og ovariefunktion var signifikant påvirket. Publicerede data fra litteraturen om treosulfan rapporterer om gonadotoksicitet hos præpubertale og pubertale han- og hunmus. Publicerede data angående behandling af mus og rotter med L-diepoxibutan (det alkylerende transformationsprodukt af treosulfan) viser nedsat fertilitet, uterin-ovarial udvikling og sædudvikling.

Juvenile dyreforsøg

I toksicitetsstudier med juvenile rotter inducerede treosulfan let retardering af fysisk udvikling og et let forsinket tidspunkt for vaginal åbning hos hunner. Der blev observeret en meget lav gennemtrængning af blod-hjernebarrieren af treosulfan hos rotter. Treosulfankoncentrationerne i hjernevævet var 95 %-98 % lavere end i plasma. Der var imidlertid en ca. 3 gange større eksponering i hjernevævet hos juvenile rotter sammenlignet med unge voksne rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ingen.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år

Rekonstitueret infusionsvæske, opløsning

Efter rekonstitution med natriumchloridopløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) er der blevet vist kemisk og fysisk stabilitet i 3 dage ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, med mindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne og forholdene under anvendelse brugerens ansvar.

Må ikke opbevares i køleskab (2 °C-8 °C), da det kan forårsage udfældning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Trecondi 1 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af farveløst type I-glas med gummiprop og aluminiumslåg, der indeholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af farveløst type I-glas med gummiprop og aluminiumslåg, der indeholder 5 g treosulfan.

Trecondi fås i pakninger med 1 eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Som for alle cytotoxiske stoffer, skal der tages passende forholdsregler, når treosulfan håndteres.

Trænet personale skal rekonstituere lægemidlet. Når treosulfan håndteres, skal der undgås inhalation, hudkontakt eller kontakt med slimhinder (det anbefales at bruge engangshandsker, øjenværn, dragt og maske, der yder tilstrækkelig beskyttelse). Forurenede legemsdele skal skylles grundigt med vand og sæbe, og øjnene skal skylles med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Hvis det er muligt, anbefales det at arbejde på et specielt sikkerhedsarbejdsbord udstyret med laminært flow og absorberende engangsfolie, som er uigennemtrængeligt for væske. Der skal udvises forsigtighed og tages passende forholdsregler, når dele (sprøjter, kanyler mm.), der anvendes til at rekonstituere cytotoxiske lægemidler, bortskaffes. Anvend Luer-lock-tilslutninger på alle sprøjter og sæt. Kanyler med store huller anbefales for at minimere trykket og den mulige dannelse af aerosoler. Sidstnævnte kan også reduceres ved at anvende en ventilationskanyler.

Gravide medarbejdere skal udelukkes fra at håndtere cytotoksiske lægemidler.

Anvisninger i rekonstitution af treosulfan:

1. Treosulfan rekonstitueres i den originale glasbeholder. Rekonstituerede opløsninger med treosulfan kan kombineres i et større glas-hætteglas, en PVC-pose eller PE-pose.
2. For at undgå problemer med opløselighed skal solvenset, natriumchloridopløsning 4,5 mg/ml (0,45 %), opvarmes til 25 °C-30 °C (ikke varmere), for eksempel ved hjælp af et vandbad.
3. Fjern treosulfan-pulveret omhyggeligt fra indersiden af hætteglasset ved at ryste det. Dette er meget vigtigt, da det kan føre til kagedannelse, hvis pulver, der klæber til overfladen, bliver fugtigt. Hvis dette sker, skal hætteglasset rystes kraftigt for at opløse kagen igen.
4. Hvert hætteglas med Trecondi, der indeholder 1 g treosulfan, rekonstitueres i 20 ml forvarmet (maks. 30 °C) natriumchloridopløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) ved omrystning. Rekonstituer hvert hætteglas med Trecondi, der indeholder 5 g treosulfan, i 100 ml forvarmet (maks. 30 °C) natriumchloridopløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) ved omrystning.

Natriumchloridopløsningen på 4,5 mg/ml (0,45 %) kan forberedes ved at blande ækvivalente volumener af natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) og vand til injektionsvæsker.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 50 mg treosulfan pr. ml og fremstår som en klar, farveløs opløsning. Opløsninger, der viser tegn på udfældning, må ikke anvendes.

Treosulfan har mutagene og karcinogene egenskaber. Medicinrester samt alle materialer, der er brugt til rekonstitution og administration, skal destrueres i overensstemmelse med standardprocedurer, der gælder for antineoplastiske stoffer, under hensyntagen til gældende lovgivning med relation til bortskaffelse af farligt affald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019
Dato for seneste fornyelse: 5. januar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.