

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 5 g treosulfan.

Etter rekonstituering i henhold til pkt. 6.6 inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning, 50 mg treosulfan.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Treosulfan i kombinasjon med fludarabin er indisert som del av forbehandling (kondisjonering) før allogeen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign eller ikke-malign sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjon av treosulfan skal overvåkes av lege med erfaring med forbehandling etterfulgt av alloHSCT.

Dosering

Voksne med malign sykdom

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 10 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -4, -3, -2) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -6, -5, -4, -3, -2) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -4, -3, -2 (FT₁₀-regime).

Voksne med ikke-malign sykdom

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin med eller uten tiotepa.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 14 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -6, -5, -4) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -7, -6, -5, -4, -3) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -6, -5, -4 (FT₁₄-regime).
- Tiotepa 5 mg/kg to ganger daglig, gitt som to intravenøse infusjoner over 2-4 timer på dag -2 før stamcelleinfusjon (dag 0).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon eldre enn 1 måned

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med tiotepa (intensivert regime; FT₁₀₋₁₄TT-regime) eller uten tiotepa (FT₁₀₋₁₄-regime).

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 10-14 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -6, -5, -4) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 30-42 g/m²;

Treosulfandosen skal tilpasses pasientens BSA som følger (se pkt. 5.2):

Kroppsoverflate (m²)	Treosulfandose (g/m²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 til < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -7, -6, -5, -4, -3) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin;
- Tiotepa (intensivert regime 5 mg/kg to ganger daglig), gitt som to intravenøse infusjoner over 2-4 timer på dag -2 før stamcelleinfusjon (dag 0).

Sikkerhet og effekt av treosulfan hos barn yngre enn 1 måned har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig i noen undergrupper av den eldre populasjonen.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved lett eller moderat nedsatt funksjon, men treosulfan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt funksjon (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Treosulfan er til intravenøs bruk som en to-timers infusjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Ved håndtering av treosulfan skal inhalasjon og kontakt med hud eller slimhinner unngås. Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoksiske legemidler.

Intravenøs administrasjon skal foretas ved bruk av en sikker teknikk for å unngå ekstravasering (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet
- Aktiv, ikke-kontrollert infeksjonssykdom
- Alvorlig samtidig nedsatt hjerte-, lunge-, lever- eller nyrefunksjon
- Fanconis anemi og andre DNA-reparasjonsforstyrrelser
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Administrasjon av levende vaksiner

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargshemming

Uttalt benmargshemming med pancytopeni er den ønskede terapeutiske effekten av treosulfanbasert forbehandling, som oppstår hos alle pasienter. Det er derfor anbefalt å overvåke blodbildet hyppig inntil bedring av det hematopoetiske systemet.

I faser med alvorlig nøytropeni (median varighet av nøytrophen periode er 14-17,5 dager hos voksne og 20-22 dager hos pediatriske pasienter) er risikoen for infeksjon økt. Profylaktisk eller empirisk antiinfeksjonsbehandling (bakteriell, viral, mykotisk) bør derfor overveies. Vekstfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocytter og/eller erytrocytter bør gis hvis indisert.

Sekundær malignitet

Sekundær malignitet er en velkjent komplikasjon hos langtidsoverlevende etter alloHSCT. I hvilken grad treosulfan bidrar til forekomst av dette er ikke kjent. Den mulige risikoen for sekundær malignitet bør forklares til pasienten. Basert på humandata har treosulfan blitt klassifisert av IARC (International Agency for Research on Cancer) som et humant karsinogen.

Mukositt

Oral mukositt (inkludert høy alvorlighetsgrad) er en svært vanlig bivirkning av treosulfanbasert forbehandling etterfulgt av alloHSCT (se pkt. 4.8). Bruk av mukosittprofylakse (f.eks. topikale antimikrobielle midler, barrierebeskyttelse, is og adekvat oralhygiene) er anbefalt.

Vaksiner

Samtidig bruk av levende svekkede vaksiner er ikke anbefalt.

Fertilitet

Treosulfan kan redusere fertilitet. Det anbefales derfor at menn som behandles med treosulfan ikke forsøker å bli fedre under og opptil 6 måneder etter behandling, og at de får rådgivning om kryokonservering av sædceller før behandling, på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet som følge av behandling med treosulfan.

Ovariehemming og amenoré med menopausale symptomer er vanlig hos premenopausale pasienter (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Krampeanfall

Det har vært isolerte rapporter om krampeanfall hos spedbarn (≤ 4 måneders alder) med primær immunsvikt etter forbehandling med treosulfan i kombinasjon med fludarabin eller syklofosamid. Spedbarn ≤ 4 måneders alder skal derfor overvåkes for tegn på nevrologiske bivirkninger. Selv om det

ikke kan bevises at treosulfan var årsaken, kan bruk av klonazepamprofylakse vurderes hos barn yngre enn 1 år.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det var en signifikant sammenheng mellom alder og respirasjonstoksisitet hos pediatriske pasienter som fikk treosulfanbasert forbehandling.

Barn yngre enn ett år (hovedsakelig ikke-malign sykdom, spesielt immunsvikt) fikk mer respirasjonstoksisitet av grad III/IV, muligens på grunn av lungeinfeksjoner som allerede forelå før oppstart av forbehandling.

Bleiedermatitt

Bleiedermatitt kan forekomme hos små barn på grunn av utskillelse av treosulfan i urinen. Bleier skal derfor byttes ofte de første 6–8 timene etter hver infusjon av treosulfan.

Ekstravasering

Treosulfan kan forårsake irritasjon. Intravenøs administrasjon skal foretas ved bruk av en sikker teknikk. Ved mistanke om ekstravasering skal generelle sikkerhetstiltak iverksettes. Ingen spesifikke tiltak er vist å kunne anbefales.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjon med treosulfan ble observert ved høydose kjemoterapi.

Detaljerte *in vitro*-studier kunne ikke helt utelukke mulige interaksjoner mellom høye plasmakonsentrasjoner av treosulfan og CYP3A4-, CYP2C19- eller P-glykoprotein-substrater (P-gp). Fysiologisk basert farmakokinetisk modellering spådde en svak ($AUC\text{-ratio} \geq 1,25$ og < 2) til moderat ($AUC\text{-ratio} \geq 2$ og < 5) interaksjon for CYP3A4, en svak interaksjon for CYP2C19 og en ubetydelig ($AUC\text{-ratio} < 1,25$) interaksjon for P-gp. Legemidler med smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin) som er substrater for CYP3A4 eller CYP2C19 skal derfor ikke gis under behandling med treosulfan. Tatt i betraktning den generelle timingen av behandlingene og de respektive farmakokinetiske egenskapene til samtidig brukte legemidler (f.eks. halveringstid), kan interaksjonspotensialet reduseres til «ingen interaksjon» ($AUC\text{-ratio} < 1,25$) hvis alle samtidig brukte legemidler doseres 2 timer før eller 8 timer etter den 2 timer lange intravenøse infusjonen med treosulfan.

Treosulfans effekt på fludarabins kinetikk er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Både seksuelt aktive menn og kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av treosulfan hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Treosulfan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om treosulfan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med treosulfan.

Fertilitet

Treosulfan kan redusere fertilitet hos menn og kvinner (se pkt. 4.4). Menn bør får rådgivning om kryokonservering av sædceller før behandling, på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet.

Som kjent for andre forbehandlinger med alkyleringsmidler kan treosulfan medføre ovariehemming og amenoré med menopausale symptomer hos premenopausale kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Treosulfan har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er sannsynlig at visse bivirkninger av treosulfan, slik som kvalme, oppkast og svimmelhet, kan påvirke disse funksjonene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Uttalt benmargshemming/pancytopeni er den ønskede terapeutiske effekten av forbehandling og oppstår hos alle pasienter. Blodbildet restitueres vanligvis etter HSCT.

De vanligst observerte bivirkningene (voksne/pediatrike pasienter) etter treosulfanbasert forbehandling etterfulgt av alloHSCT omfatter alle infeksjoner (10,1 % / 11,6 %), gastrointestinale sykdommer (kvalme [38,0 % / 26,4 %], stomatitt [36,4 % / 66,1 %], oppkast [22,5 % / 42,1 %], diaré [14,4 % / 33,1 %], abdominalsmerter [9,6 % / 17,4 %]), fatigue (14,4 % / 1,7 %), levertoksisitet (0,3 % / 26,4 %), febril nøyttropeni (10,1 % / 1,7 %), nedsatt appetitt (8,0 % / 0,8 %), makulopapulært utslett (5,2 % / 7,4 %), pruritus (2,8 % / 10,7 %), alopeci (1,5 % / 9,9 %), pyreksi (4,1 % / 13,2 %), ødem (6,2 % / 0,8 %), utslett (0,7 % / 5,8 %), og økt alaninaminotransferase (ALAT [4,9 % / 10,7 %]), aspartataminotransferase (ASAT [4,1 % / 6,6 %]) og bilirubin (17,1 % / 6,6 %).

Voksne

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra 5 kliniske studier (med totalt 613 pasienter) hvor treosulfan kombinert med fludarabin ble undersøkt som forbehandling før alloHSCT hos voksne pasienter. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m² BSA 3 påfølgende dager.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke angis ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp), sepsis ^a	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp), sepsis ^a
	Ikke kjent Septisk sjokk ^c	Ikke kjent Septisk sjokk ^c

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni, febril nøyтроpeni	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni, febril nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Nedsatt matlyst Mindre vanlige Nedsatt glukosetoleranse, inkludert hyperglykemi og hypoglykemi Ikke kjent Acidose ^b	Vanlige Nedsatt matlyst Mindre vanlige Nedsatt glukosetoleranse, inkludert hyperglykemi og hypoglykemi Ikke kjent Acidose ^b
Psykiatriske lidelser	Vanlige Søvnløshet Mindre vanlige Forvirringstilstand	Ikke kjent Forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Hodepine, svimmelhet Mindre vanlige Intrakraniell blødning, perifer sensorisk nevropati Ikke kjent Encefalopati, ekstrapyramidale forstyrrelser, synkope, parestesi	Mindre vanlige Hodepine Ikke kjent Encefalopati, intrakraniell blødning, synkope, perifer sensorisk nevropati
Øyesykdommer	Ikke kjent Tørre øyne	
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige Vertigo	
Hjertesykdommer*	Vanlige Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kjent Hjertestans, hjertesvikt, hjerteinfarkt, perikardeffusjon	Mindre vanlige Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kjent Hjertestans, hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige Hypertensjon, hypotensjon, rødming Mindre vanlige Hematom Ikke kjent Emboli	Mindre vanlige Hypertensjon Ikke kjent Emboli

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Dyspné, epistakse Mindre vanlige Pneumonitt, pleuraeffusjon, faryngeal eller laryngeal inflammasjon, orofaryngealsmerter, hikke Ikke kjent Laryngealsmerter, hoste, dysfoni	Mindre vanlige Dyspné Ikke kjent Pneumonitt, pleuraeffusjon, faryngeal inflammasjon, epistakse
Gastrointestinale sykdommer*	Svært vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast Vanlige Oralsmerter, gastritt, dyspepsi, forstoppelse, dysfagi, abdominalsmerter, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter Mindre vanlige Oralblødning, abdominal distensjon, munntørrehet Ikke kjent Gastrisk blødning, nøyтроpen kolitt, øsofagitt, anal inflammasjon	Vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, abdominalsmerter Mindre vanlige Oppkast, oralsmerter, dysfagi, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter Ikke kjent Gastrisk eller oralblødning, nøyтроpen kolitt
Sykdommer i lever og galleveier*	Mindre vanlige Venookklusiv leversykdom Ikke kjent Levertoksisitet, hepatomegali	Ikke kjent Venookklusiv leversykdom, levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Makulopapulært utslett, purpura, erytem, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, kløe, alopesi Mindre vanlige Erythema multiforme, aknelignende dermatitt, utslett, tørr hud Ikke kjent Hudnekrose eller sår, dermatitt, hyperpigmentering av hud^d	Mindre vanlige Makulopapulært utslett Ikke kjent Hudnekrose, purpura, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Smerter i ekstremitet, ryggsmerte, skjelettsmerter, artralgi Mindre vanlige Myalgi	Ikke kjent Smerter i ekstremitet, skjelettsmerter

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige Akutt nyreskade, hematuri Mindre vanlige Urinveissmerter Ikke kjent Nyresvikt, hemoragisk cystitt ^c , dysuri	Mindre vanlige Akutt nyreskade Ikke kjent Hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Astenitilstander (fatigue, asteni, letargi) Vanlige Ødem, pyreksi ^e , frysninger Mindre vanlige Brystsmerter som ikke er hjarterelaterte, smerter	Vanlige Fatigue Ikke kjent Brystsmerter som ikke er hjarterelaterte, pyreksi ^e
Undersøkelser	Svært vanlige Økt bilirubin i blodet Vanlige Økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt γGT, økt C-reaktivt protein, vekttap, vektøkning Mindre vanlige Økt alkalisk fosfatase i blodet Ikke kjent Økt laktatdehydrogenase (LDH) i blodet	Vanlige Økt bilirubin i blodet, økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt γGT Mindre vanlige Økt C-reaktivt protein Ikke kjent Økt alkalisk fosfatase i blodet

* Se detaljerte avsnitt nedenfor

^a Klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med nøytropeni grad 3 eller 4 (absolutt nøytrofilitall [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) og sepsis

^b Acidose kan være en følge av frisetting av metansulfonsyre ved treosulfanaktivering/spalting i plasma

^c Kasuistikker (> 2) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

^d Bronsepigmentering

^e Feber i fravær av nøytropeni, hvor nøytropeni er definert som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Samlede infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner var 10,1 % (62/613). Dette inkluderer insidensen for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (50/613; 8,1 %) og for samlet sepsis (12/613; 2 %). Den hyppigste infeksjonstypen var lungeinfeksjon (10/62 [16,1 %]). Patogener inkluderte bakterier (f.eks. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (f.eks. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) samt sopp (f.eks. candida). Samlet sepsis inkluderer sepsis (9/613; 1,5 %), stafylokokksepsis (2/613; 0,3 %) og enterokokksepsis (1/613; 0,2 %). Infeksjonsraten var lavest hos pasienter behandlet med doseringsregimet 10 g/m² treosulfan per døgn, fra dag -4 til -2 (8,1 %).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Én av 613 voksne pasienter (0,2 %) utviklet en sekundær malignitet (brystkreft). Noen få ytterligere tilfeller av sekundær malignitet etter treosulfanbasert forbehandling er rapportert av andre utprøvere. Etter langtidsbehandling med konvensjonelle doser av oralt treosulfan hos pasienter med faste svulster ble akutt myeloid leukemi observert hos 1,4 % av 553 pasienter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Blodsykdommer ble observert hos 62 av 613 voksne pasienter (10,1 %). Den hyppigste bivirkningen var febril nøytropeni (10,1 %). Den laveste insidensen ble registrert med doseringsregimet 10 g/m²/døgn, dag -4 til -2 (4,4 %).

Median (25/75-persentiler) varighet av nøytropeni var 14 (12, 20) dager med 10 g/m² treosulfandose og 17,5 (14, 21) dager med 14 g/m² treosulfandose.

Hjertesykdommer

Hjertesykdommer ble observert hos 21 pasienter (3,4 %). De hyppigste bivirkningene var hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer (1,0 %), sinustakykardi (0,8 %), supraventrikulær takykardi (0,3 %) og ventrikulær ekstrasystole (0,3 %). Isolerte tilfeller av hjertestans, hjertesvikt og hjerteinfarkt forekom. Den laveste frekvensen av hjertesykdommer ble sett med doseringsregimet 10 g/m²/døgn, dag -4 til -2 (2,6 %).

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer ble observert hos 379 pasienter (61,8 %). De hyppigste rapporterte bivirkningene var kvalme (38,0 %), stomatitt (36,4 %), oppkast (22,5 %), diaré (14,4 %) og abdominalsmerter (9,6 %). Den laveste frekvensen av disse bivirkningene ble sett med doseringsregimet 10 g/m² per døgn, dag -4 til -2 (henholdsvis 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % og 6,7 %).

Sykdommer i lever og galleveier

Samlet insidens av venookklusiv leversykdom (VOD) var 0,8 % (5/613). VOD forekom kun med doseringsregimet 14 g/m² treosulfan per døgn. Ingen av disse tilfellene var fatale eller livstruende.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra to kliniske studier (med totalt 121 pasienter; median alder 7 år [spredning 0–17 år]) hvor treosulfan kombinert med fludarabin (og stort sett med tillegg av tiotepa) ble administrert som forbehandling før alloHSCT hos pediatriske pasienter med malign eller ikke-malign sykdom. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m² BSA tre påfølgende dager.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke angis ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet ^a	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni Ikke kjent Febril nøytropeni	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni Ikke kjent Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent Alkalose, elektrolyttforstyrrelser, hypomagnesemi, nedsatt appetitt	Ikke kjent Alkalose
Nevrologiske sykdommer*	Vanlige Hodepine Ikke kjent Krampeanfoll, parestesi	Ikke kjent Parestesi
Øyesykdommer	Ikke kjent Konjunktivalblødning, tørre øyne	
Karsykdommer	Ikke kjent Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon	Ikke kjent Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Orofaryngealsmerter, epistakse Ikke kjent Hypoksi, hoste	Ikke kjent Hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter Vanlige Dysfagi, anal inflammasjon, oralsmerter Ikke kjent Nøytropen kolitt, dyspepsi, proktitt, gingival smerte, øsofageal smerte, forstoppelse	Svært vanlige Stomatitt/mukositt Vanlige Dysfagi, diaré, kvalme, oppkast Ikke kjent Nøytropen kolitt, abdominalsmerter, øsofageal smerte
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Levertoksisitet Ikke kjent Venookklusiv leversykdom, hepatomegali	

Organklasssystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige Kløe, alopesi Vanlige Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, utslett, erytem, urtikaria, smerter i huden, hyperpigmentering av hud^b Ikke kjent Hudsår, erythema multiforme, bulløs dermatitt, aknelignende dermatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, bleiedermaitt^a	Vanlige Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett Ikke kjent Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent Smerter i ekstremitet	
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent Akutt nyreskade, nyresvikt, ikke-infeksiøs cystitt, hematuri	Ikke kjent Akutt nyreskade, nyresvikt, ikke-infeksiøs cystitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent Scrotumerytem, smerter i penis	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Pyreksi^c Vanlige Frysninger Ikke kjent Ansiktsødem, fatigue, smerter	
Undersøkelser	Svært vanlige Økt ALAT Vanlige Økt ASAT, økt blodbilirubin, økt C-reaktivt protein Ikke kjent Økt γGT	Vanlige Økt ALAT, økt blodbilirubin Ikke kjent Økt ASAT, økt γGT, økt C-reaktivt protein

* Se detaljerte avsnitt nedenfor

^a Kasuistikker (> 1) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

^b Bronsepigmentering

^c Feber i fravær av nøyтроpeni, hvor nøyтроpeni er definert som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner hos 121 pediatriske pasienter var 11,6 % (14/121), og dermed sammenlignbar med det som er sett hos voksne. Frekvensen var høyere i den pediatriske aldersgruppen 12–17 år (6/39 [15,4 %]) sammenlignet med yngre barn (7/59 [11,9 %]).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)

Ett tilfelle av en sekundær malignitet (myelodysplastisk syndrom) ble rapportert hos et barn ca. 12 måneder etter treosulfanbasert behandling for sigdcellesykdom.

Seks tilfeller av sekundær malignitet ble rapportert av andre utprøvere etter treosulfanbasert behandling. Fem pediatriske pasienter fikk alloHSCT mot primær immunsvikt, dvs. sykdom med økt risiko for neoplasi per se. De utviklet myeloplastisk syndrom, akutt lymfoblastisk leukemi og Ewings sarkom. En pasient med hemofagocytisk lymfohistiocytose utviklet sekundær juvenil kronisk myeloid leukemi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Median (25/75-persentiler) varighet av nøytropeni var 22 (17, 26) dager hos pediatriske pasienter med malign sykdom og 20 (15, 25) dager hos pasienter med ikke-malign sykdom.

Nevrologiske sykdommer

Krampeanfall i forbindelse med en encefalittinfeksjon ble rapportert hos én av 121 pediatriske pasienter. En rapport fra en utprøverinitiert studie med barn med primær immunsvikt lister opp fem tilfeller av krampeanfall som forekom etter andre treosulfanbaserte behandlingsregimer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via (se nedenfor).

Direktoratet for medisinske produkter

Nettside: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Den viktigste toksiske effekten av treosulfan er uttalt myeloablasjon og pancytopeni. I tillegg kan acidose, hudtoksisitet, kvalme, oppkast og gastritt oppstå. I fravær av hematopoetisk stamcelletransplantasjon vil den anbefalte treosulfandosen utgjøre en overdosering. Intet spesifikt antidot ved treosulfanoverdosering er kjent. Hematologisk status skal overvåkes nøye og intensive symptomatiske tiltak iverksettes hvis klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A B02

Virkningsmekanisme

Treosulfan er et prodrug til et bifunksjonelt alkyleringsmiddel med cytotoxisk aktivitet overfor forstadier til hematopoetiske celler. Treosulfans aktivitet skyldes spontan omdannelse til et monoepoksidintermediat og L-diepoksybutan (se pkt. 5.2). Epoksidene som dannes, alkylerer nukleofile sentre i deoksyribonukleinsyre (DNA) og kan indusere DNA-kryssbindinger som anses å være ansvarlige for de stamcellereduserende og antineoplastiske effektene.

Farmakodynamiske effekter

Treosulfan har bred antineoplastisk og antileukemisk aktivitet. Dette er påvist overfor transplanterte muse- og rottelymfomer/leukemier, sarkomer og hepatomer, humane tumorxenograft, humane tumorbiopsier og cellelinjer.

Treosulfans immunsuppressive effekt kan tilskrives dets toksisitet overfor primitive og kompromitterte progenitorceller, T- og NK-celler, reduksjon av cellularitet i primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende effekt på "cytokinstormen" som kommer i forkant av utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og er involvert i patogenesen ved venookklusiv sykdom.

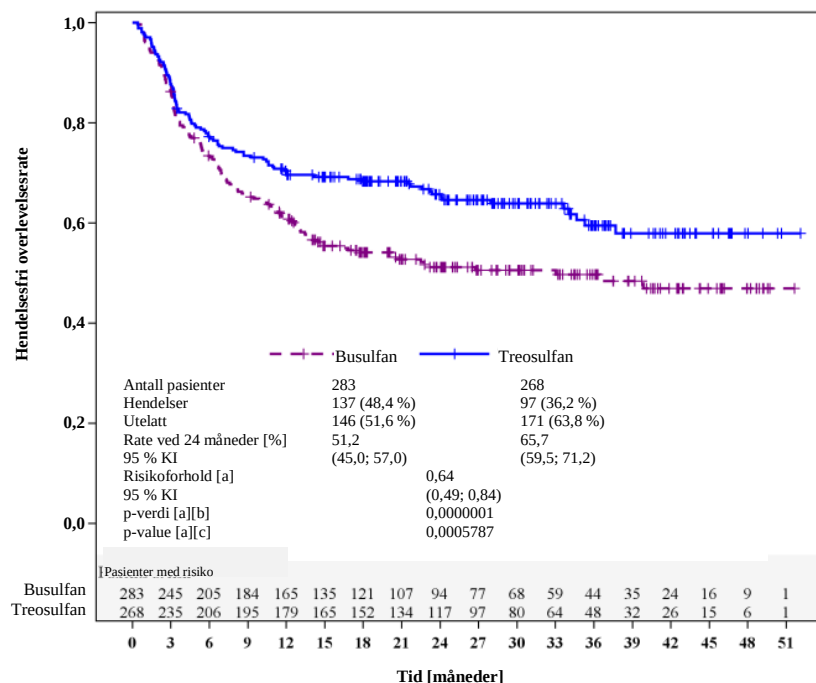
Klinisk effekt og sikkerhet

I den pivotale fase III-studien ble voksne pasienter med akutt myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) og økt risiko for standard forbehandling på grunn av høyere alder (≥ 50 år) eller komorbiditet (hematopoetisk celletransplantasjon komorbiditetsindeks [HCT-CI]-skår > 2) randomisert til å få et forbehandlingsregime med 3×10 g/m² treosulfan kombinert med fludarabin (FT₁₀; n = 268) eller et regime med intravenøs busulfan (totaldose 6,4 mg/kg) kombinert med fludarabin (FB2; n = 283), etterfulgt av alloHSCT. 64 % av pasientene hadde AML og 36 % MDS. Median alder hos pasientene var 60 år (spredning 31-70 år); 25 % av pasientene var eldre enn 65 år.

Det primære endepunktet i denne studien var hendelsesfri overlevelse (EFS) etter 2 år. Hendelser ble definert som tilbakefall av sykdom, transplantatsvikt eller -død (det som oppsto først).

«Non-inferiority» av FT₁₀ mot referanse FB2 ble statistisk bekreftet. P-verdien på 0,0005787 indikerer overlegenhet av treosulfan sammenlignet med busulfan (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-estimer for hendelsesfri overlevelse (fullt analysesett)



^a Justert for donortype som faktor og risikogruppe og studiesenter som strata ved bruk av Cox regresjonsmodell.

^b For testing av «non-inferiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

^c For testing av «superiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

Analyser av EFS etter 2 år for ulike forhåndsdefinerte undergrupper (donortype, risikogruppe, sykdom, aldersgruppe, HCT-CI-skår, remisjonsstatus ved studiestart og ulike kombinasjoner av disse parametrene) var alltid i favør av treosulfanregimet (risikoforhold [HR] for FT₁₀ mot FB2 < 1), med

kun ett unntak (risikogruppe II for matchet relatert donor [MRD]-pasienter; HR 1,18 [95 % KI 0,61, 2,26]).

Ytterligere resultater er vist i tabell 1.

Tabell 1: Behandlingsresultater etter 24 måneder (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Risikoforhold ^b (95 % KI)	p-verdi ^b
Antall pasienter	268	283		
Totaloverlevelse ^a ; % (95 % KI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon; % (95 % KI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativ insidens av transplantatrelatert mortalitet; % (95 % KI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Basert på Kaplan-Meier-estimer; ^b justert for donortype, risikogruppe og studiesenter ved bruk av Cox regresjonsmodell				

Resultater for GvHD er vist i tabell 2.

Tabell 2: Kumulativ insidens av GvHD (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	p-verdi
Antall pasienter	268	283	
Akutt GvHD, alle grader; % (95 % KI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutt GvHD, grad III/IV; % (95 % KI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronisk GvHD ^a ; % (95 % KI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Uttalt kronisk GvHD ^a ; % (95 % KI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Opptil 2 år etter alloHSC			

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende treosulfanbasert forbehandling (FT₁₄-regime ± tiotepa; se pkt. 4.2) hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom (NMD). Hovedindikasjonene for alloHSC med treosulfan forbehandling hos voksne NMD-pasienter er hemoglobinopati (f.eks. sigdcellesykdom, thalassaemia major [TM]), primær immunsvikt, hemofagocytisk sykdom, immunreguleringsforstyrrelser og benmargssvikt.

I én studie ble 31 NMD-pasienter behandlet med FT₁₄-regimet pluss antitymocytglobulin. Pasientenes alder varierte fra 0,4 til 30,5 år, og 29 % hadde HCT-CI-skår > 2. Alle pasientene oppnådde engraftment, med en median tid til nøytrofilengraftment på 21 (spredning 12–46) dager. Toårig projisert totaloverlevelse var 90 %. Komplette sykdomsrespons ble observert hos 28 pasienter (90 %), målt som kliniske symptomer og laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk gruppe behandlet 60 TM-pasienter (alder 1-37 år; inkludert 12 voksne) med FT₁₄-pluss tiotepa-regimet. Alle pasientene oppnådde engraftment unntatt én, som døde på dag +11; median tid til nøytrofil- og tombocytrestituering var 20 dager. Ved en median oppfølgingstid på 36 måneder (spredning 4-73) var sannsynligheten for 5 års totaloverlevelse 93 % (95 % KI 83-97 %). Det ble ikke observert noen forskjell med hensyn til utfall mellom barn og voksne (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

En retrospektiv sammenligning av treosulfanbasert (n = 16) og busulfanbasert (n = 81) forbehandling hos voksne pasienter viste sammenlignbare overlevelseshaster (70,3 ± 15,1 % mot 69,3 ± 5,5 %), mens risiko for akutt GvHD var lavere i treosulfangruppen (oddsforhold 0,28; 95 % KI 0,12-0,67; p = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av treosulfanbasert forbehandling ble evaluert hos 70 pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) som fikk et forbehandlingsregime med treosulfan og fludarabin med ($n = 65$) eller uten ($n = 5$) tiotepa. Treosulfandosen ble tilpasset pasientens BSA, og 10, 12 eller 14 g/m² kroppsoverflate per dag ble administrert som en to-timers intravenøs infusjon på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusjon (dag 0). Totalt 37 pasienter (52,9 %) var yngre enn 12 år.

Ingen pasienter fikk primær transplantatsvikt, men én pasient med ALL fikk sekundær transplantatsvikt. Insidensen av komplett donortypekimerisme var 94,2 % (90 % KI 87,2-98,0 %) på dag +28-besøket, 91,3 % (90 % KI 83,6-96,1 %) på dag +100-besøket og 91,2 % (90 % KI 82,4-96,5 %) på måned 12-besøket.

Totaloverlevelsen etter 24 måneder var 85,7 % (90 % KI 77,1-91,2 %). Totalt 12 av de 70 pasientene (17,1 %) døde, 8 pasienter på grunn av tilbakefall/progresjon og 4 pasienter av transplantatrelaterte årsaker. Fravær av transplantatrelatert mortalitet frem til dag +100 etter HSCT (primært endepunkt) var 98,6 % (90 % KI 93,4-99,9 %). Ett transplantat-/behandlingsrelatert dødsfall ble notert før dag +100 etter HSCT. Transplantatrelatert mortalitet etter 24 måneder var 4,6 % (90 % KI 1,8-11,4 %). Seksten pasienter led av tilbakefall/progresjon. Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon var 23,0 % (90 % KI 14,7-31,3 %) ved måned +24.

Effekten og sikkerheten av treosulfan/fludarabin ± tiotepabasert forbehandling ble ytterligere evaluert hos 51 pasienter med ikke-maligne sykdommer (primær immunsvikt, hemoglobinopati, medfødt metabolismefeil- og beinmargssviktsyndrom). Treosulfandosen ble tilpasset pasientens BSA, og 10, 12 eller 14 g/m² kroppsoverflate per dag ble administrert som en to-timers intravenøs infusjon på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusjon (dag 0). Doseringsplanen ble tilpasset under studien når det gjaldt de BSA-kategoriene som ble brukt for de ulike dosene, som konsekvens fikk 2 pasienter en høyere dose sammenlignet med den innledende doseringsplanen. Femti evaluerbare pasienter som ble behandlet med referanse-forbehandlingsregimet busulfan/fluradabin ± tiotepa, fungerte som aktiv kontrollgruppe. Busulfandosen ble tilpasset pasientens kroppsvekt, og 3,2 til 4,8 mg/kg/dag ble administrert på dag -7, -6, -5 og -4. De fleste forsøkspersonene (84 % i begge grupper) mottok det intensiferte regimet med tiotepa gitt i 2 enkeltdoser med 5 mg/kg kroppsvekt på dag -2. De fleste pasientene var fra 28 dager til 11 år (88,2 % av treosulfangruppen og 80 % i busulfangruppen). Alfa ble ikke kontrollert for multipl testing i denne studien. Fravær av transplantat- (behandlings)-relatert mortalitet frem til dag +100 (primært endepunkt) var 100,0 % (90 % KI 94,3-100,0 %) i treosulfangruppen og 90 % (90 % KI 80,1 %-96,0 %) i busulfangruppen. Total overlevelse ved 1 år var 96,1 % (90 % KI 88,0 %-98,8 %) med treosulfan og 88,0 % med busulfan (90 % KI, 77,9 %-93,7 %). Totalt 2 pasienter (3,9 %) i treosulfangruppen og 2 pasienter (4,0 %) i busulfangruppen opplevde primær graftsvikt, mens sekundære graftsvikter ble rapportert hos 9 pasienter (18,4 %) som fikk treosulfanbasert forbehandling. Forekomsten av komplett donortypekimerisme var sammenlignbar mellom de to gruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Treosulfan er et prodrug som spontant omdannes ved fysiologiske betingelser (pH 7,4; 37 °C) til et monoepoksidintermediat og L-diepoksybutan med en halveringstid på 2,2 timer.

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon nås maksimalt plasmanivå på slutten av infusjonstiden. Maksimalt plasmanivå (gjennomsnitt ± SD) hos voksne pasienter etter en 2 timers intravenøs infusjon med 10, 12 eller 14 g/m² treosulfan var henholdsvis 306 ± 94 mikrog/ml, 461 ± 102 mikrog/ml og 494 ± 126 mikrog/ml.

Distribusjon

Treosulfan distribueres raskt i kroppen, men penetrasjon gjennom blod-hjernebarrieren er relativt begrenset (se pkt. 5.3). Distribusjonsvolumet hos voksne pasienter er ca. 20-30 liter. Ingen doseakkumulering ble observert ved anbefalt daglig behandling tre påfølgende dager. Treosulfan bindes ikke til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ved fysiologiske betingelser (pH 7,4, temperatur 37 °C) omdannes farmakologisk inaktivt treosulfan spontant (ikke-enzymatisk) til det aktive monoepoksidintermediatet (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksybutan-3,4-diol-4-metansulfonat) og til slutt til L-diepoksybutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksybutan). Treosulfan hemmer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 ved bruk av testosteron som et substrat. Når midazolam ble brukt som substratet, var imidlertid treosulfan en revers hemmer for CYP2C19 og 3A4. Treosulfan hemmer ikke substrattransport via ulike transportproteiner med unntak av P-gp og MATE2 ved svært høye konsentrasjoner.

Eliminasjon

Treosulfans plasmakonsentrasjon faller eksponentielt og beskrives best ved en førsteordens eliminasjonsprosess tilpasset med en tokompartimentmodell. Terminal halveringstid ($T_{1/2\beta}$) for intravenøst administrert treosulfan (opptil 47 g/m²) er ca. 2 timer. Omtrent 25–40 % av treosulfandosen utskilles uendret i urinen innen 24 timer, hvorav nesten 90 % de første 6 timene etter administrasjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Regresjonsanalyse for arealet under kurven ($AUC_{0-\infty}$) mot treosulfandose indikerte en lineær korrelasjon.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen farmakokinetikkstudier har blitt utført med treosulfan hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon, fordi slike pasienter vanligvis ekskluderes fra alloHSCT. Ca. 25–40 % av treosulfan utskilles i urin, men det ble ikke observert noen effekt av nyrefunksjon på nyreclearance av treosulfan.

Pediatrisk populasjon

Konvensjonell doseberegning kun basert på BSA ga en signifikant høyere eksponering (AUC) hos små barn og spedbarn med lav BSA sammenlignet med ungdom og voksne. Dosering av treosulfan hos pediatriske pasienter skal derfor tilpasses BSA (se pkt. 4.2), noe som fører til en sammenlignbar treosulfaneksponering hos barn i alle aldersgrupper, tilsvarende en eksponering for en 3 x 14 g/m² dose hos voksne.

Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for treosulfan var sammenlignbar mellom de ulike aldersgruppene og varierte fra 1,3 til 1,6 timer.

PK/PD-evaluering viste ingen signifikant endring i tid til engraftment som en funksjon av AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fire ukers subkronisk intravenøs behandling av rotter førte til hematologiske endringer i form av reduserte nivåer av leukocytter og nøytrofile granulocytter; redusert relativ milt- og thymusvekt i forbindelse med en lymfoid atrofi, og beinmargsdepresjon. Lymfohistiocytisk infiltrasjon i skjelettmuskulaturen og histopatologiske endringer i urinblæren ble observert. Tegn på hematuri ble sett hovedsakelig hos hanndyr.

På grunn av treosulfans alkylende virkningsmekanisme er det klassifisert som en gentoksisk forbindelse med karsinogenitet. Spesifikke studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet av treosulfan hos dyr har ikke blitt utført. Ved studier av kronisk toksisitet hos rotter ble imidlertid spermatogenese og ovariefunksjon signifikant påvirket. Publiserte litteraturdata har rapportert gonadotoksisitet av treosulfan hos prepubertale og pubertale hann- og hunnmus. Publiserte data vedrørende behandling av mus og rotter med L-diepoksybutan (det alkylende omdannelsesproduktet av treosulfan) viste nedsatt fertilitet, uterus-ovarie- og spermutvikling.

Studier av juvenile dyr

I toksisitetsstudier hos juvenile rotter induserte treosulfan en svak hemming av fysisk utvikling og litt forsinket tidspunkt for vaginal åpning hos hunner. Svært lav penetrasjon av treosulfan gjennom blod-hjernebarrieren er observert hos rotter. Treosulfankonsentrasjonen i hjernevev var 95-98 % lavere enn i plasma. Det ble imidlertid funnet ca. 3 ganger høyere eksponering i hjernevev hos juvenile rotter sammenlignet med unge voksne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

5 år

Rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning

Etter rekonstituering med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 3 dager ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, hvis ikke rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap (2-8 °C) da dette kan medføre utfelling.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass av fargeløst type I-glass, med gummipropp og aluminiumslokk, inneholdende 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass av fargeløst type I-glass, med gummipropp og aluminiumslokk, inneholdende 5 g treosulfan.

Trecondi er tilgjengelig i pakninger med 1 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som med alle cytotoksiske substanser skal det tas nødvendige forholdsregler ved håndtering av treosulfan.

Legemidlet skal rekonstitueres av personell som har fått opplæring. Ved håndtering av treosulfan skal inhalasjon og kontakt med hud eller slimhinner unngås (bruk av engangshansker, briller, frakk og maske anbefales). Kontaminerte kroppsdeler skal vaskes godt med vann og såpe, øynene skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Hvis mulig anbefales det å arbeide på en spesiell sikkerhetsbenk, utstyrt med laminær luftstrøm, med vanntett, absorberende engangsfolie. Det skal utvises nødvendig forsiktighet og tas forholdsregler ved destruksjon av gjenstander (sprøyter, kanyler, etc.) brukt til rekonstituering av cytotoksiske legemidler. Bruk luerkoblinger på alle sprøyter og sett. Grove kanyler anbefales for å begrense trykk og mulig dannelse av aerosoler. Sistnevnte kan også reduseres ved bruk av en lufttekanyle.

Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoksiske legemidler.

Instruksjoner for rekonstituering av treosulfan:

1. Treosulfan rekonstitueres i sin originale glassbeholder. Rekonstituerte oppløsninger av treosulfan kan slås sammen i et større hetteglass av glass, en PVC-pose eller PE-pose.
2. For å unngå løselighetsproblemer varmes oppløsningsvæsken, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning, til 25-30 °C (ikke høyere), for eksempel i et vannbad.
3. Løsne treosulfanpulveret forsiktig fra hetteglassets indre overflate ved risting. Denne prosedyren er svært viktig, fordi fukting av pulver som er festet til overflaten gir klumping. Rist hetteglasset kraftig for å løse opp klumpen hvis dette skjer.
4. Rekonstituer hvert hetteglass med Trecondi inneholdende 1 g treosulfan i 20 ml forvarmet (maksimalt 30 °C) natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning ved risting.
Rekonstituer hvert hetteglass med Trecondi inneholdende 5 g treosulfan i 100 ml forvarmet (maksimalt 30 °C) natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning ved risting.

For tilberedning av natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning kan like volumer av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og vann til injeksjonsvæsker blandes.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 50 mg treosulfan per ml og er en klar, fargeløs oppløsning. Oppløsninger som viser tegn på utfelling, skal ikke brukes.

Treosulfan er mutagent og karsinogent. Rester av legemidlet samt materiell som har blitt brukt til rekonstituering og administrasjon, skal destrueres i henhold til standardprosedyrer gjeldende for antineoplastiske midler, i overensstemmelse med gjeldende lovgivning relatert til destruksjon av risikoavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 hetteglass)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 hetteglass)

EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 hetteglass)

EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 hetteglass)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juni 2019

Dato for siste fornyelse: 05 januar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

11/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.