

1. LÄKEMEDELST NAMN

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 g treosulfan.

När läkemedlet har rekonstituerats enligt avsnitt 6.6 innehåller 1 ml av infusionslösningen 50 mg treosulfan.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Treosulfan i kombination med fludarabin är indicerat som en del av konditioneringsbehandling före allogeen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) hos vuxna patienter samt hos pediatrika patienter som är över en månad gamla och har maligna och icke-maligna sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administrering av treosulfan ska övervakas av en läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling följt av allo-HSCT.

Dosering

Vuxna med malign sjukdom

Treosulfan ges i kombination med fludarabin.

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

- Treosulfan 10 g/m² kroppsytan (BSA) per dag som intravenös infusion under två timmar, som ges tre dagar i följd (dag -4, -3, -2) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av treosulfan är 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² kroppsytan per dag ges som intravenös infusion under 30 minuter, fem dagar i följd (dag -6, -5, -4, -3, -2) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av fludarabin är 150 mg/m²;
- Treosulfan ska administreras före fludarabin dag -4, -3, -2 (FT₁₀-regim).

Vuxna med icke-malign sjukdom

Treosulfan ges i kombination med fludarabin med eller utan tiotepa.

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

- Treosulfan 14 g/m² kroppsytta (BSA) per dag som intravenös infusion under två timmar, som ges tre dagar i följd (dag -6, -5, -4) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av treosulfan är 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² kroppsytta per dag ges som intravenös infusion under 30 minuter, fem dagar i följd (dag -7, -6, -5, -4, -3) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av fludarabin är 150 mg/m²;
- Treosulfan ska administreras före fludarabin dag -6, -5, -4 (FT₁₄-regim).
- Tiotepa 5 mg/kg två gånger dagligen ges som två intravenösa infusioner under loppet av 2-4 timmar dag -2 före stamcellsinfusion (dag 0).

Särskilda populationer

Pediatrisk population äldre än 1 månad

Treosulfan ges i kombination med fludarabin, med tiotepa (intensifierad regim; FT₁₀₋₁₄TT-regim) eller utan tiotepa (FT₁₀₋₁₄-regim).

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

- Treosulfan 10–14 g/m² kroppsytta per dag ges som intravenös infusion under två timmar, tre dagar i följd (dag -6, -5, -4) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av treosulfan är 30–42 g/m²;

Dosen av treosulfan ska anpassas efter patientens kroppsytta enligt följande (se avsnitt 5.2):

Kroppsytta (m ²)	Treosulfandos (g/m ²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 till < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² kroppsytta per dag ges som intravenös infusion under 30 minuter, fem dagar i följd (dag -7, -6, -5, -4, -3) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av fludarabin är 150 mg/m²;
- Treosulfan ska administreras före fludarabin;
- Tiotepa (intensifierad regim 5 mg/kg två gånger dagligen), ges som två intravenösa infusioner under loppet av 2–4 timmar, dag -2 före stamcellsinfusion (dag 0).

Säkerhet och effekt för treosulfan för barn yngre än 1 månad har ännu inte fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för någon undergrupp i den äldre populationen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för lindrig eller måttlig nedsättning, men treosulfan är kontraindicerat hos patienter med svår nedsättning (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Treosulfan är till för intravenös användning som 2-timmarsinfusion.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Vid hantering av treosulfan ska inandning samt kontakt med hud och slemhinnor undvikas. Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska medel.

För att undvika extravasation ska intravenös administrering ske med en säker teknik (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen
- Aktiv icke-kontrollerad infektionssjukdom
- Svår samtidig hjärt-, lung, lever- och njurnedsättning
- Fanconis anemi och andra DNA-reparationsstörningar
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Administrering av levande vaccin

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Uttalad myelosuppression med pancytopeni är den önskade behandlingseffekten av treosulfan-baserad konditioneringsbehandling och förekommer hos alla patienter. Därför rekommenderas frekventa kontroller av antalet blodkroppar tills det hematopoetiska systemet har återhämtat sig.

Under fasen med svår neutropeni (mediandurationen på neutropena perioder är 14–17,5 dagar hos vuxna och 20–22 dagar hos pediatrika patienter) är infektionsrisken förhöjd. Profylaktisk eller empirisk behandling mot infektion (bakterie-, virus- och svampinfektion) bör därför övervägas. Tillväxtfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocyter och/eller röda blodkroppar bör därför ges efter indikation.

Sekundära maligniteter

Sekundära maligniteter är välkända komplikationer hos långtidsöverlevande efter allo-HSCT. Det är okänt hur mycket treosulfan bidrar till förekomsten av detta. Den möjliga risken för sekundär malignitet bör förklaras för patienten. Med utgångspunkt från humandata har treosulfan klassificerats som humant karcinogent av ”International Agency for Research on Cancer” (IARC).

Mukosit

Oral mukosit (inklusive av hög svårighetsgrad) är en mycket vanlig biverkning efter treosulfan-baserad konditioneringsbehandling följt av allo-HSCT (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att använda mukositprofylax (t.ex. topikala antimikrobiella medel, barriärskyddande medel, is och adekvat munhygien).

Vacciner

Samtidig användning av levande vacciner rekommenderas inte.

Fertilitet

Treosulfan kan försämra fertiliteten. Därför avråds män som behandlas med treosulfan från att göra en kvinna gravid under behandlingstiden och upp till 6 månader efter behandling. Män bör även få rådgivning om frysförvaring av sperma före behandling, eftersom det finns risk att behandlingen med treosulfan leder till irreversibel infertilitet.

Ovariesuppression och amenorré med menopausala symtom är vanliga hos premenopausala patienter (se avsnitt 4.6).

Pediatrik population

Kramper

Det har varit isolerade rapporter om krampanfall hos spädbarn (≤ 4 månaders ålder) med primära immunbristsjukdomar efter konditioneringsbehandling med treosulfan i kombination med fludarabin

eller cyklofosfamid. Spädbarn ≤ 4 månaders ålder ska därför övervakas för tecken på neurologiska biverkningar. Även om det inte kan bevisas att treosulfan var orsaken, kan användning av klonazepam-profylax övervägas för barn under 1 år.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Det fanns ett signifikant samband mellan ålder och respiratorisk toxicitet hos pediatrika patienter som fick treosulfan-baserad konditioneringsbehandling.

Barn yngre än ett år (huvudsakligen icke-maligna sjukdomar, i synnerhet immunbristsjukdomar) fick mer respiratorisk toxicitet av grad III/IV, möjligen på grund av lunginfektioner som redan förelåg innan konditioneringsbehandlingen påbörjades.

Blöjutslag

Blöjutslag kan förekomma hos små barn på grund av att treosulfan utsöndras i urinen. Därför ska man byta blöja på barnet ofta upp till 6–8 timmar efter varje infusion av treosulfan.

Extravasation

Treosulfan anses vara ett irriterande medel. Det ska ges intravenöst med användning av en säker teknik. Om extravasation misstänks ska allmänna säkerhetsåtgärder vidtas. Ingen specifik åtgärd kan rekommenderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ingen interaktion med treosulfan har observerats vid högdos-kemoterapi.

Detaljerade *in vitro*-studier uteslöt inte helt potentiella interaktioner mellan höga plasmakoncentrationer av treosulfan och CYP3A4-, CYP2C19- eller P-glykoprotein (P-gp)-substrat. Fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering förutsåg en svag (AUC-kvot $\geq 1,25$ och < 2) till måttlig (AUC-kvot ≥ 2 och < 5) interaktion med CYP3A4, en svag interaktion med CYP2C19 och en försumbar (AUC-kvot $< 1,25$) interaktion med P-gp. Därför ska läkemedel med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin) som är substrat för CYP3A4 eller CYP2C19 inte ges under behandling med treosulfan.

Med hänsyn till tidpunkterna för behandlingar och respektive samtidigt läkemedels farmakokinetiska egenskaper (t.ex. halveringstid), kan interaktionspotentialen reduceras till ”ingen interaktion” (AUC-kvot $< 1,25$), om alla samtidigt använda läkemedel doseras 2 timmar före eller 8 timmar efter den 2 timmar långa infusionen av treosulfan.

Treosulfans effekt på fludarabins farmakokinetik är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av treosulfan i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Treosulfan är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om treosulfan utsöndras i bröstmjölk. Amning ska avbrytas under behandling med treosulfan.

Fertilitet

Treosulfan kan försämra fertiliteten hos män och kvinnor (se avsnitt 4.4). Män bör få rådgivning om frysförvaring av spermier före behandling eftersom det finns risk att behandlingen leder till irreversibel infertilitet.

I likhet med andra alkyliserande konditioneringsmedel kan treosulfan orsaka ovariesuppression och amenorré med menopausala symtom hos premenopausala kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Treosulfan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är sannolikt att vissa biverkningar av treosulfan, som illamående, kräkningar och yrsel, kan påverka dessa funktioner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Uttalad myelosuppression/pancytopeni är den önskade behandlingseffekten av konditioneringsbehandling och förekommer hos alla patienter. Vanligen sker återhämtning av blodvärden efter HSCT.

De vanligaste observerade biverkningarna (vuxna/pediatrika patienter) efter treosulfan-baserad konditionering följt av allo-HSCT är infektioner, alla typer (10,1 %/11,6 %), gastrointestinala störningar (illamående [38,0 %/26,4 %], stomatit [36,4 %/66,1 %], kräkningar [22,5 %/42,1 %], diarré [14,4 %/33,1 %], buksmärtor [9,6 %/17,4 %]), trötthet (14,4 %/1,7 %), hepatotoxicitet (0,3 %/26,4 %), febril neutropeni (10,1 %/1,7 %), minskad aptit (8,0 %/0,8 %), makulopapulärt utslag (5,2 %/7,4 %), pruritus (2,8 %/10,7 %), alopeci (1,5 %/9,9 %), pyrexia (4,1 %/13,2 %), ödem (6,2 %/0,8 %), hudutslag (0,7 %/5,8 %) och ökning av alaninaminotransferas (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartataminotransferas (AST [4,1 %/6,6 %]) och bilirubin (17,1 %/6,6 %).

Vuxna

Tabell över biverkningar

Frekvensen av rapporterade biverkningar i tabellen nedan är hämtad från 5 kliniska prövningar (som inkluderar totalt 613 patienter), där treosulfan i kombination med fludarabin undersöktes som konditioneringsbehandling före allo-HSCT hos vuxna patienter. Treosulfan administrerades i dosintervallet 10–14 g/m² kroppsytan 3 dagar i rad.

Biverkningar listas nedan efter organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer*	Vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp), sepsis ^a Ingen känd frekvens Septisk chock ^c	Vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp), sepsis ^a Ingen känd frekvens Septisk chock ^c
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)*	Ingen känd frekvens Behandlingsrelaterad sekundär malignitet	Ingen känd frekvens Behandlingsrelaterad sekundär malignitet
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni	Mycket vanliga Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni
Immunsystemsjukdomar	Vanliga Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	Vanliga Minskad aptit Mindre vanliga Nedsatt glukostolerans inklusive hyperglykemi och hypoglykemi Ingen känd frekvens Acidos ^b	Vanliga Minskad aptit Mindre vanliga Nedsatt glukostolerans inklusive hyperglykemi och hypoglykemi Ingen känd frekvens Acidos ^b
Psykiatriska sjukdomar	Vanliga Insomni Mindre vanliga Förvirringstillstånd	Ingen känd frekvens Förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Huvudvärk, yrsel Mindre vanliga Intrakraniell blödning, perifer sensorisk neuropati Ingen känd frekvens Encefalopati, extrapyramidal störning, synkope, parestesi	Mindre vanliga Huvudvärk Ingen känd frekvens Encefalopati, intrakraniell blödning, synkope, perifer sensorisk neuropati
Ögon	Ingen känd frekvens Ögontorrhet	
Sjukdomar i öron och balansorgan	Mindre vanliga Vertigo	
Hjärtsjukdomar*	Vanliga Arytmi (t.ex. förmaksflimmer, sinusarytmi) Ingen känd frekvens Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, perikardiell utgjutning	Mindre vanliga Arytmi (t.ex. förmaksflimmer, sinusarytmi) Ingen känd frekvens Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Vaskulära sjukdomar	Vanliga Hypertoni, hypotoni, rodnad Mindre vanliga Hematom Ingen känd frekvens Emboli	Mindre vanliga Hypertoni Ingen känd frekvens Emboli
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga Dyspné, näsblödning Mindre vanliga Pneumonit, vätskeutgjutning i lungsäcken, faryngeal eller laryngeal inflammation, orofaryngeal smärta, hicka Ingen känd frekvens Laryngeal smärta, hosta, dysfoni	Mindre vanliga Dyspné Ingen känd frekvens Pneumonit, vätskeutgjutning i lungsäcken, faryngeal inflammation, näsblödning
Magtarmkanalen*	Mycket vanliga Stomatit/mukositis, diarré, illamående, kräkningar Vanliga Oral smärta, gastrit, dyspepsi, förstoppning, dysfagi, buksmärta, esofageal eller gastrointestinal smärta Mindre vanliga Blödning i munnen, uppspänd buk, muntorrhet Ingen känd frekvens Blödning i magsäcken, neutropen kolit, esofagit, anal inflammation	Vanliga Stomatit/mukositis, diarré, illamående, buksmärta Mindre vanliga Kräkningar, oral smärta, dysfagi, esofageal eller gastrointestinal smärta Ingen känd frekvens Blödning i magsäcken eller munnen, neutropen kolit
Lever och gallvägar*	Mindre vanliga Venös ocklusiv leversjukdom Ingen känd frekvens Hepatotoxicitet, hepatomegali	Ingen känd frekvens Venös ocklusiv leversjukdom, hepatotoxicitet
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga Makulopapulärt utslag, purpura, erytem, palmar-plantar erytrodysestesi, pruritus, alopeci Mindre vanliga Erytema multiforme, akneiform dermatit, utslag, torr hud Ingen känd frekvens Hudnekros eller -sår, dermatit, hyperpigmentering^d	Mindre vanliga Makulopapulärt utslag Ingen känd frekvens Hudnekros, purpura, erytem

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Smärta i extremitet, ryggsmärta, skelettsmärta, artralgi Mindre vanliga Myalgi	Ingen känd frekvens Smärta i extremitet, skelettsmärta
Njur- och urinvägssjukdomar	Vanliga Akut njurskada, hematuri Mindre vanliga Smärta i urinvägarna Ingen känd frekvens Njursvikt, hemorragisk cystit ^c , dysuri	Mindre vanliga Akut njurskada Ingen känd frekvens Hematuri
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga Astenitillstånd (trötthet, asteni, letargi) Vanliga Ödem, pyrexia ^e , frossa Mindre vanliga Icke-kardiell bröstsmärta, smärta	Vanliga Trötthet Ingen känd frekvens Icke-kardiell bröstsmärta, pyrexia ^e
Utredningar	Mycket vanliga Ökat bilirubin i blodet Vanliga Ökade transaminaser (ALAT/ASAT), ökat GGT, ökat C-reaktivt protein, viktninskning, viktökning Mindre vanliga Ökat alkaliskt fosfat i blodet Ingen känd frekvens Ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet	Vanliga Ökat bilirubin i blodet, ökade transaminaser (ALAT/ASAT), ökat GGT Mindre vanliga Ökat C-reaktivt protein Ingen känd frekvens Ökat alkaliskt fosfat i blodet

* Se detaljerade avsnitt nedan

^a Kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med neutropeni av grad 3 eller 4 (absolut neutrofilital [ANC] < 1,0 × 10⁹/l) och sepsis

^b Acidosis kan vara en följd av frisättning av metansulfonsyra vid treosulfanaktivering/-klyvning i plasma

^c Fallrapporter (> 2) efter treosulfan-baserad konditionering inhämtade från andra källor

^d Bronspigmentering

^e Feber utan neutropeni, där neutropeni definieras som ANC < 1,0 × 10⁹/l

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totala infektioner

Den totala incidensen av infektioner var 10,1 % (62/613). Detta omfattar incidensen av bakterie-, virus- och svampinfektioner (50/613; 8,1 %) och av totala fall av sepsis (12/613; 2 %). Den vanligaste infektionstypen var lunginfektion (10/62 [16,1 %]). Patogener inkluderade bakterier (t.ex. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (t.ex. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) samt svamp (t.ex. candida). Totala fall av sepsis omfattar sepsis (9/613;

1,5 %), sepsis på grund av stafylokokker (2/613; 0,3 %) och sepsis på grund av enterokocker (1/613; 0,2 %). Infektionsfrekvensen var lägst hos patienter som fick en doseringsregim på 10 g/m² treosulfan dagligen, från dag -4 till -2 (8,1 %).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

En av 613 vuxna patienter (0,2 %) utvecklade en sekundär malignitet (bröstcancer). Det har också rapporterats ytterligare några fall av sekundära maligniteter efter treosulfan-baserad konditioneringsbehandling i andra prövningar. Efter långtidsbehandling med konventionella doser av oralt treosulfan hos patienter med solida tumörer observerades akut myeloid leukemi hos 1,4 % av 553 patienter.

Blodet och lymfsystemet

Blodsjukdomar observerades hos 62 av 613 vuxna patienter (10,1 %). Den vanligaste biverkningen var febril neutropeni (10,1 %). Den lägsta incidensen registrerades med doseringsregimen 10 g/m²/dag, dag -4 till -2 (4,4 %).

Mediandurationen (25/75-percentiler) av neutropeni var 14 (12, 20) dagar med treosulfandosen 10 g/m² och 17,5 (14, 21) dagar med treosulfandosen 14 g/m².

Hjärtat

Hjärtsjukdomar observerades hos 21 patienter (3,4 %). De vanligaste biverkningarna var hjärtarytmier, till exempel förmaksflimmer (1,0 %), sinustakykardi (0,8 %), supraventrikulär takykardi (0,3 %) och ventrikulära extrasystolier (0,3 %). Isolerade fall av hjärtstillestånd, hjärtsvikt och hjärtinfarkt förekom. Den lägsta incidensen av hjärtsjukdomar registrerades med doseringsregimen 10 g/m²/dag, dag -4 till -2 (2,6 %).

Magtarmkanalen

Gastrointestinala störningar observerades hos 379 patienter (61,8 %). De vanligast rapporterade biverkningarna var illamående (38,0 %), stomatit (36,4 %), kräkningar (22,5 %), diarré (14,4 %) och buksmärta (9,6 %). De lägsta frekvenserna av dessa biverkningar rapporterades med doseringsregimen 10 g/m² per dag, dag -4 till -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % respektive 6,7 %).

Lever och gallvägar

Den totala incidensen av venös ocklusiv leversjukdom (VOD) var 0,8 % (5/613). VOD förekom bara med doseringsregimen 14 g/m²/dag. Inga av dessa fall var dödliga eller livshotande.

Pediatrisk population

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan är hämtade från två kliniska prövningar (med totalt 121 patienter; medianålder 7 år [intervall 0–17 år]) där treosulfan kombinerat med fludarabin (och vanligen med tillägg av tiotepa) gavs som konditioneringsbehandling före allo-HSCT hos pediatriska patienter med maligna eller icke-maligna sjukdomar. Treosulfan administrerades i dosintervallet 10–14 g/m² kroppsytta tre dagar i rad.

Biverkningar listas nedan efter organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp)	Vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Ingen känd frekvens Behandlingsrelaterad sekundär malignitet ^a	Ingen känd frekvens Behandlingsrelaterad sekundär malignitet ^a
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga Myelosuppression, pancytopeni Ingen känd frekvens Febril neutropeni	Mycket vanliga Myelosuppression, pancytopeni Ingen känd frekvens Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens Alkalos, störningar i elektrolytbalansen, hypomagnesemi, minskad aptit	Ingen känd frekvens Alkalos
Centrala och perifera nervsystemet*	Vanliga Huvudvärk Ingen känd frekvens Krampanfall, parestesi	Ingen känd frekvens Parestesi
Ögon	Ingen känd frekvens Konjunktival blödning, ögontorrhet	
Vaskulära sjukdomar	Ingen känd frekvens Kapillärläckagesyndrom, hypertoni, hypotoni	Ingen känd frekvens Kapillärläckagesyndrom, hypertoni, hypotoni
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga Orofaryngeal smärta, näsblödning Ingen känd frekvens Hypoxi, hosta	Ingen känd frekvens Hypoxi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Stomatit/mukosit, diarré, illamående, kräkningar, buksmärta Vanliga Dysfagi, anal inflammation, oral smärta Ingen känd frekvens Neuropen kolit, dyspepsi, proktit, gingival smärta, esofageal smärta, förstoppning	Mycket vanliga Stomatit/mukosit Vanliga Dysfagi, diarré, illamående, kräkningar Ingen känd frekvens Neutropen kolit, buksmärta, esofageal smärta
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Hepatotoxicitet Ingen känd frekvens Venös ocklusiv leversjukdom, hepatomegali	

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Klåda, alopeci Vanliga Exfoliativ dermatit, makulopapulärt utslag, utslag, erytem, nässelfeber, smärta i huden, hyperpigmentering av huden^b Ingen känd frekvens Hudsår, erytema multiforme, bullös dermatit, akneiform dermatit, palmar-plantar erytrodysestesi, blöjutslag^a	Vanliga Exfoliativ dermatit, makulopapulärt utslag Ingen känd frekvens Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens Smärta i extremitet	
Njur- och urinvägssjukdomar	Ingen känd frekvens Akut njurskada, njursvikt, icke-infektiös cystit, hematuri	Ingen känd frekvens Akut njurskada, njursvikt, icke-infektiös cystit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens Erytem på skrotum, smärta i penis	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga Pyrexia^c Vanliga Frossa Ingen känd frekvens Ansiktsödem, trötthet, smärta	
Utredningar	Mycket vanliga Ökat ALAT Vanliga Ökat ASAT, ökat bilirubin i blodet, ökat C-reaktivt protein Ingen känd frekvens Ökat GGT	Vanliga Ökat ALAT, ökat bilirubin i blodet Ingen känd frekvens Ökat ASAT, ökat GGT, ökat C-reaktivt protein

* Se detaljerade avsnitt nedan

^a Fallbeskrivningar (> 1) efter treosulfan-baserad konditionering inhämtade från andra källor

^b Bronspigmentering

^c Feber utan neutropeni, där neutropeni definieras som ANC < 1,0 × 10⁹/l

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Den totala incidensen av infektioner hos 121 pediatrika patienter var 11,6 % (14/121) och motsvarar därmed vad som observerats hos vuxna. Frekvensen var högre i den pediatrika åldersgruppen 12-17 år (6/39 [15,4 %]) jämfört med yngre barn (7/59 [11,9 %]).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Ett fall av sekundär malignitet (myelodysplastiskt syndrom) rapporterades hos ett barn cirka 12 månader efter treosulfanbaserad konditioneringsbehandling för sickelcellssjukdom. Sex fall av sekundär malignitet rapporterades av andra provare efter treosulfan-baserad konditioneringsbehandling. Fem pediatrika patienter fick allo-HSCT för primär immunbristsjukdomar, det vill säga sjukdomar, som i sig, medför ökad risk för neoplasier. De utvecklade myelodysplastiskt syndrom, akut lymfoblastisk leukemi och Ewings sarkom. En patient med hemofagocytisk lymfohistiocytos utvecklade sekundär juvenil kronisk myeloisk leukemi.

Blodet och lymfsystemet

Mediandurationen (25/75-percentiler) av neutropeni var 22 (17, 26) dagar hos pediatrika patienter med maligna sjukdomar och 20 (15, 25) dagar hos patienter med icke-maligna sjukdomar.

Centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall i samband med encefalit rapporterades hos 1 av 121 pediatrika patienter. Från en prövarinitierad studie hos barn med primära immunbristsjukdomar rapporterades fem förekomster av krampanfall som inträffade efter andra treosulfan-baserade konditioneringsregimer (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den primära toxiska effekten av treosulfan är uttalad myeloablation och pancytopeni. Dessutom kan acidosis, hudtoxicitet, illamående, kräkningar och gastrit förekomma. Om hematopoetisk stamcellstransplantation inte utförs, utgör den rekommenderade doseringen av treosulfan en överdosering. Det finns ingen känd antidot vid överdosering av treosulfan. Hematologisk status ska övervakas noga och kraftfulla stödjande åtgärder ska sättas in enligt medicinsk indikation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkyliserande medel, ATC-kod: L01AB02

Verkningsmekanism

Treosulfan är en prodrug till ett bifunktionellt alkyliserande medel med cytotoxisk aktivitet mot hematopoetiska prekursorceller. Treosulfans aktivitet beror på den spontana omvandlingen till ett monoepoxid-intermediat och L-diepoxybutan (se avsnitt 5.2). Epoxiderna som bildas alkyliserar nukleofila center i deoxiribonukleinsyra (DNA) och kan inducera DNA-korslänkning som anses ansvara för de stamcellsreducerande och antineoplastiska effekterna.

Farmakodynamisk effekt

Treosulfan har en bred antineoplastisk och antileukemisk aktivitet. Detta har påvisats för transplanterade möss och råttor med lymfom/leukemi, sarkom och hepatom, humana tumörxenografter, humana tumörbiopsier och cellinjer.

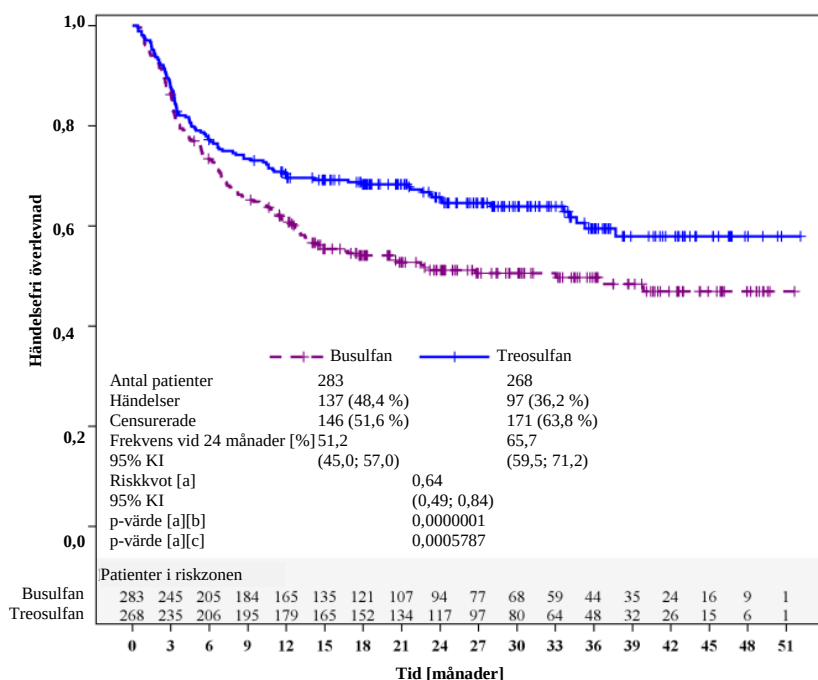
De immunsuppressiva effekterna av treosulfan anses bero på dess toxicitet mot primitiva och specialiserade progenitorceller, T- och NK-celler, reduktion av cellularitet av primära och sekundära lymfatiske organ och en hindrande effekt på "cytokinstormen" som föregår utvecklingen av transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) och är involverad i patogenesen för venös ocklusiv sjukdom.

Klinisk effekt och säkerhet

I den pivotala fas III-prövningen deltog vuxna patienter med akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) och till följd av högre ålder (≥ 50 år) eller komorbiditet (en poäng på > 2 på komorbiditetsindex, en ökad risk för standardmässig konditioneringsbehandling för hematopoetisk stamcellstransplantation [HCT-CI]). De randomiserades till att få en konditioneringsregim med 3×10 g/m² treosulfan kombinerat med fludarabin (FT₁₀; n = 268) eller en regim av intravenös busulfan (totaldos 6,4 mg/kg) kombinerat med fludarabin (FB2; n = 283), följt av allo-HSCT. 64 % av patienterna hade AML och 36 % MDS. Medianåldern för patienterna var 60 år (i intervallet 31–70 år); 25 % av patienterna var äldre än 65 år.

Det primära effektmåttet för denna studie var händelsefri överlevnad efter 2 år. Händelser definierades som sjukdomsrecidiv, transplantatsvikt eller dödsfall (det som inträffade först). Non-inferiority för FT₁₀ jämfört med referensen FB2 blev statistiskt bevisad. P-värdet 0,0005787 tyder på överlägsenhet (superiority) för treosulfan jämfört med busulfan (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-estimat av händelsefri överlevnad (full analysuppsättning)



^a Justerad för donatortyp som faktor och riskgrupp och prövningsställe som strata med hjälp av Cox regressionsmodell.

^b För testning av non-inferiority för treosulfan jämfört med busulfan.

^c För testning av inferiority för treosulfan jämfört med busulfan.

Analyser av EFS efter 2 år för olika fördefinierade undergrupper (donatortyp, riskgrupp, sjukdom, åldersgrupp, HCT-CI-poäng, remissionsstatus vid studieinklusion och olika kombinationer av dessa parametrar) var alltid till fördel för treosulfanregimen (riskkvot [HR] för FT₁₀ jämfört med FB2 < 1),

med bara ett undantag (riskgrupp II för patienter med MRD (matched related donor); HR 1,18 [95 % KI 0,61, 2,26]).

Ytterligare resultat visas i tabell 1.

Tabell 1: Behandlingsresultat efter 24 månader (full analysuppsättning)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Riskkvot^b (95 % KI)	P-värde^b
Antal patienter	268	283		
Total överlevnad ^a ; % (95 % KI)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Kumulativ incidens av recidiv/progression; % (95 % KI)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Kumulativ incidens av transplantationsrelaterad mortalitet; % (95 % KI)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043
^a Baserat på Kaplan-Meier-estimat; ^b justerat efter donortyp, riskgrupp och provningsställe genom användning av Cox regressionsmodell				

Resultat för GvHD visas i tabell 2.

Tabell 2: Kumulativ incidens av GvHD (full analysuppsättning)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-värde
Antal patienter	268	283	
Akut GvHD, alla grader; % (95 % KI)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Akut 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
Omfattande kronisk GvHD ^a ; % (95 % KI)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a Upp till 2 år efter allo-HSCT			

Det finns begränsat med information tillgänglig angående treosulfanbaserad konditionering (FT₁₄-regim ± tiotepa; se avsnitt 4.2) för vuxna patienter med icke-maligna sjukdomar (NMD). De primära indikationerna för allo-HSCT med treosulfankonditionering hos vuxna NMD-patienter är hemoglobinopatier (t.ex. sicklecellsjukdom, thalassemia major [TM]), primär immunbrist, hemofagocytisk sjukdom, immundysregleringssjukdom och benmärgssvikt.

I en studie behandlades 31 NMD-patienter med FT₁₄-regimen plus anti-tymocytglobulin. Åldern på patienterna varierade mellan 0,4 och 30,5 år, och 29 % hade HCT-CI-poäng > 2. Normal blodcellsbildning kom igång ("engrafted") hos alla patienter, med en mediantid till återhämtning till högre nivåer ("engraftment") av neutrofiler på 21 (intervall, 12–46) dagar. Tvåårig projekterad total överlevnad var 90 %. Kompletta sjukdomssvar observerades hos 28 patienter (90 %), uppmätt med kliniska symtom och laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk grupp behandlade 60 TM-patienter (åldersintervall 1–37 år; inklusive 12 vuxna) med regimen FT₁₄ plus tiotepa. Engraftment kom igång hos alla patienter utom en, som avled dag +11; mediantiden till återhämtning av neutrofiler och trombocyter var 20 dagar. Med en medianuppföljningstid på 36 månader (intervall, 4–73), var sannolikheten för 5-årig överlevnad 93 % (95 % KI 83–97 %). Ingen skillnad i utfallet observerades mellan barn och vuxna (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

En retrospektiv jämförelse av treosulfanbaserad (n = 16) och busulfanbaserad (n = 81) konditionering hos vuxna patienter avslöjade jämförbara överlevnadsfrekvenser (70,3 ± 15,1 % mot 69,3 ± 5,5 %), medan risk för akut GvHD var lägre i treosulfangruppen (oddskvot 0,28; 95 % KI 0,12–0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Pediatrik population

Effekten och säkerheten för treosulfan-baserad konditioneringsbehandling utvärderades hos 70 patienter med akut lymfoblastisk leukemi (ALL), AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) som fick en konditioneringsregim med treosulfan och fludarabin med (n = 65) eller utan (n = 5) tiotepa. Treosulfandosen anpassades efter patientens kroppsytta, och 10, 12 eller 14 g/m² kroppsytta per dag administrerades som en två timmar lång intravenös infusion på dag -6, -5 och -4 innan stamcellsinfusion (dag 0). Totalt 37 patienter (52,9 %) var yngre än 12 år.

Ingen patient fick primär transplantatsvikt, men en patient med ALL fick sekundär transplantatsvikt. Incidensen av komplett donatortyp-chimärism var 94,2 % (90 % KI 87,2–98,0 %) vid besöket dag +28, 91,3 % (90 % KI 83,6–96,1 %) vid besöket dag +100 och 91,2 % (90 % KI 82,4–96,5 %) vid besöket månad 12.

Den totala överlevnaden efter 24 månader var 85,7 % (90 % KI 77,1–91,2 %). Tolv av de 70 patienterna dog (17,1 %); 8 patienter på grund av recidiv/progression och 4 patienter på grund av transplantatrelaterade orsaker. Frånvaron av transplantatrelaterad mortalitet fram till dag +100 efter HSCT (primärt effektmått) var 98,6% (90 % KI 93,4–99,9 %). Ett transplantations-/behandlingsrelaterat dödsfall noterades före dag +100 efter HSCT. Den transplantatrelaterade mortaliteten efter 24 månader var 4,6 % (90 % KI 1,8–11,4 %). Sexton patienter drabbades av recidiv/progression. Den kumulativa incidensen av recidiv/progression var 23,0 % (90 % KI 14,7–31,3 %) månad +24.

Effekten och säkerheten för treosulfan/fludarabin ± tiotepa-baserad konditionering utvärderades ytterligare hos 51 patienter med icke-maligna sjukdomar (primär immunbrist, hemoglobinopati, medfött fel i ämnesomsättningen och benmärgssviktsyndrom). Treosulfandosen anpassades efter patientens kroppsytta, och 10, 12 eller 14 g/m² kroppsytta per dag administrerades som en två timmar lång intravenös infusion på dag -6, -5 och -4 innan stamcellsinfusion (dag 0). Doseringsregimen anpassades under prövningen i enlighet med de kroppsyttegrupper som gällde för de olika doseringarna, som en följd 2 patienter fick en högre dos jämfört med den initiala doseringsregimen. Femtio patienter kunde utvärderas och som fick referensbehandlingen busulfan/fludarabin

± tiotepa fungerade som aktiv kontrollgrupp. Busulfandosen anpassades efter patientens kroppsvikt och 3,2 till 4,8 mg/kg/dag administrerades på dag -7, -6, -5, och -4. De flesta provningspersoner (84 % i båda försöksarmarna) fick den intensifierade regimen med tiotepa givet som två enkeldoser på 5 mg/kg kroppsvikt på dag -2. De flesta patienter var 28 dagar till 11 år gamla (88,2 % i treosulfanarmen och 80 % i busulfanarmen). Alfa kontrollerades inte för flera tester i denna prövning. Incidensen av frånvaro av transplantatrelaterad (behandlingsrelaterad) mortalitet fram till dag +100 (primärt effektmått) var 100,0 % (90 % KI: 94,3 %–100,0 %) i treosulfanarmen och 90,0 % (90 % KI: 80,1 %–96,0 %) i busulfanarmen. Den totala överlevnaden efter 1 år var 96,1 % (90 % KI 88,0 %–98,8 %) med treosulfan och 88,0 % med busulfan (90 % KI 77,9 %–93,7 %). Totalt upplevde 2 patienter (3,9 %) i treosulfanarmen och 2 patienter (4,0 %) i busulfanarmen primär transplantatsvikt, medan sekundära transplantatsvikt rapporterades för 9 patienter (18,4 %) som fick treosulfan-baserad konditionering. Incidensen av komplett donortyp-chimärism var jämförbar mellan grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Treosulfan är en prodrug som spontant omvandlas under fysiologiska förhållanden (pH 7,4; 37 °C) till ett monoepoxid-intermediat och L-diepoxibutan med en halveringstid på 2,2 timmar.

Absorption

Efter intravenös administrering nås toppnivåerna i plasma i slutet av infusionstiden. De maximala plasmanivåerna (genomsnittliga ± SD) hos vuxna patienter efter en 2-timmarsinfusion av 10, 12 eller 14 g/m² treosulfan var 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml respektive 494 ± 126 µg/ml.

Distribution

Treosulfan distribueras snabbt i kroppen, men penetrationen genom blod-hjärnbarriären är relativt begränsad (se avsnitt 5.3). Distributionsvolymen för vuxna patienter är ungefär 20–30 liter. Ingen dosackumulering observerades vid rekommenderad daglig behandling tre dagar i rad. Treosulfan binder inte till plasmaproteiner.

Metabolism

Under fysiologiska förhållanden (pH 7,4, temperatur 37 °C) ombildas farmakologiskt inaktivt treosulfan spontant (icke-enzymatiskt) till det aktiva monoepoxid-intermediatet (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxibutan-3,4-diol-4-metansulfonat) och slutligen till L-diepoxibutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxibutan).

Treosulfan hämmar inte CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 vid användning av testosteron som substrat. Vid användning av midazolam som substrat var dock treosulfan en reversibel hämmare av CYP2C19 och 3A4. Treosulfan hämmar inte substrattransport via olika transportproteiner, med undantag av P-gp och MATE2 vid mycket höga koncentrationer.

Eliminering

Treosulfans plasmakoncentrationer faller exponentiellt och beskrivs bäst genom första ordningens eliminationsprocess som är anpassad med en tvåkompartimentmodell.

Den terminala halveringstiden ($T_{1/2\beta}$) för intravenöst administrerad treosulfan (upp till 47 g/m²) är cirka 2 timmar. Cirka 25–40 % av treosulfandosen utsöndras oförändrad i urinen inom 24 timmar, varav nästan 90 % under de första 6 timmarna efter administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Regressionsanalys för ytan under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) jämfört med treosulfandosen indikerar en linjär korrelation.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier med treosulfan har genomförts hos patienter med svår njur- eller leversvikt, eftersom sådana patienter generellt exkluderas från allo-HSCT. Ungefär 25–40% av treosulfandosen utsöndras i urin, men ingen påverkan har observerats på njurclearance av treosulfan.

Pediatrisk population

Konventionell dosberäkning som bara baseras på kroppsytan ger en signifikant högre exponering (AUC) för mindre barn och spädbarn med liten kroppsytan jämfört med ungdomar och vuxna. Därför bör doseringen av treosulfan hos pediatrika patienter anpassas beroende på kroppsytan (se avsnitt 4.2), vilket resulterar i en jämförbar treosulfanexponering hos barn i alla åldersgrupper, motsvarande exponeringen från en dos på $3 \times 14 \text{ g/m}^2$ hos vuxna. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för treosulfan var jämförbar för olika åldersgrupper och låg mellan 1,3 och 1,6 timmar. En utvärdering av farmakokinetik/farmakodynamik visade ingen betydande förändring i tid till engraftment som en funktion av AUC.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fyra veckors subkronisk intravenös behandling av råttor ledde till hematologiska förändringar i form av sänkta nivåer av leukocyter och neutrofila granulocyter, minskad relativ vikt hos mjälte och tymus vid lymfoid atrofi, samt benmärgsdepression. Lymfohistiocytär infiltration i skelettmuskulatur och histopatologiska förändringar i urinblåsan observerades. Tecken på hematuri sågs främst i handjur. På grund av den alkylerande verkningsmekanismen klassificeras treosulfan som en genotoxisk förening med karcinogen potential. Det har inte utförts några specifika studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet för treosulfan hos djur. I tester av kronisk toxicitet hos råttor var dock spermatogenesisen och ovariefunktionen signifikant påverkade. Publicerade litteraturdata rapporterar gonadotoxicitet av treosulfan hos prepubertala och pubertala han- och honmöss. Publicerade data om behandling av möss och råttor med L-diepoxibutan (den alkylerande omvandlingsprodukten av treosulfan) visar på nedsatt fertilitet, uterin-ovarial utveckling och spermatutveckling.

Juvenila djurstudier

I toxicitetsstudier med juvenila råttor inducerade treosulfan en svag hämning av den fysiska utvecklingen och en något fördröjd tidpunkt för vaginal öppning hos honor. Hos råttor har en mycket låg penetration av blod-hjärnbarriären observerats för treosulfan. Treosulfankoncentrationen i hjärnvävnad var 95 %–98 % lägre än i plasma. Juvenila råttor hade dock tre gånger högre exponering i hjärnvävnaden jämfört med unga vuxna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Rekonstituerad infusionsvätska, lösning

Efter rekonstitution med 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för 3 dagar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte rekonstitutionsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstider och förvaringsvillkor under användning. Förvaras inte i kylskåp (2 °C–8 °C) eftersom det kan orsaka utfällning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med gummipropp och aluminiumlock innehållande 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med gummipropp och aluminiumlock innehållande 5 g treosulfan.

Trecondi är tillgängligt i förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Som med alla andra cytotoxiska läkemedel ska försiktighet iakttas vid hantering av treosulfan.

Utbildad personal ska rekonstituera läkemedlet. Vid hantering av treosulfan ska inandning, hudkontakt samt kontakt med slemhinnor undvikas (användning av engångshandskar, skyddsglasögon, rock och mask rekommenderas, som ger tillräckligt skydd). Kontaminerade kroppsdelar ska sköljas noggrant med tvål och vatten och ögonen ska sköljas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid. Om det är möjligt rekommenderas det att arbeta på en speciell säkerhetsbänk som är utrustad med laminärt luftflöde, med en absorberande engångsfolie som är ogenomtränglig för vätska. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas vid destruktion av de enheter (sprutor, nålar etc.) som används för att rekonstituera cytotoxiska läkemedel. Använd luer-lock-kopplingar på alla sprutor och set. Grova nålar rekommenderas för att minimera tryck och möjlig bildning av aerosoler. Det senare kan också minskas genom användning av en luftningsnål.

Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska medel.

Anvisningar för rekonstitution av treosulfan:

1. Treosulfan rekonstitueras i originalbehållaren av glas. Rekonstituerade lösningar av treosulfan kan kombineras i en större injektionsflaska av glas, PVC-påse eller PE-påse.
2. För att undvika problem med löslighet ska lösningsmedlet, 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %), värmas till 25 °C– 30 °C (inte högre), till exempel genom vattenbad.
3. Avlägsna treosulfanpulvret noggrant från insidan av injektionsflaskan genom att skaka den. Denna procedur är väldigt viktig eftersom fuktat pulver som fastnar på ytan leder till kakbildning. Om det händer ska injektionsflaskan skakas kraftigt så att kakan löses upp.
4. Rekonstituera varje injektionsflaska med Trecondi som innehåller 1 g treosulfan i 20 ml förvärm (maximalt 30 °C) 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) genom skakning. Rekonstituera varje injektionsflaska med Trecondi som innehåller 5 g treosulfan i 100 ml förvärm (maximalt 30 °C) 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) genom skakning.

För beredning av 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) kan ekvivalenta volymer av 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) och vatten för injektionsvätskor blandas.

Den rekonstituerade lösningen innehåller 50 mg treosulfan per ml och ser ut som en klar färglös lösning. Lösning som visar tecken på utfällning får inte användas.

Treosulfan har mutagen och karcinogen potential. Läkemedelsrester och allt material som har använts för rekonstitution och administrering måste förstöras enligt de standardprocedurer som gäller för antineoplastiska medel, med hänsyn till gällande lagar för destruktion av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2019
Datum för den senaste förnyelsen: 05 januari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.