

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;
- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -4, -3, -2 (FT<sub>10</sub>-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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;
- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -6, -5, -4 (FT<sub>14</sub>-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; FT<sub>10-14</sub>TT-program) eller uden thiotepa (FT<sub>10-14</sub>-program).

Den anbefalede dosis og plan for administration er:

- Treosulfan 10-14 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;

Dosis af treosulfan skal tilpasses til patientens BSA på følgende måde (se pkt. 5.2):

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

- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>;
- 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 ( $\leq 4$  måneder) med primære immundefekter efter konditionerende behandling med treosulfan i kombination med fludarabin eller cyclophosphamid. Derfor skal spædbørn  $\leq 4$  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  $\geq 2$  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 interaktionspotentialet 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 alkylerende/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/m<sup>2</sup> 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 ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), meget sjældent ( $< 1/10000$ ) 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
<b>Infektioner og parasitære sygdomme*</b>	<b>Almindelig</b> Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske), sepsis <sup>a</sup>  <b>Ikke kendt</b> Septisk shock <sup>c</sup>	<b>Almindelig</b> Infektioner (bakterielle, virale, mykotiske), sepsis <sup>a</sup>  <b>Ikke kendt</b> Septisk shock <sup>c</sup>
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*</b>	<b>Ikke kendt</b> Behandlingsrelateret sekundær malignitet	<b>Ikke kendt</b> Behandlingsrelateret sekundær malignitet
<b>Blod og lymfesystem*</b>	<b>Meget almindelig</b> Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni	<b>Meget almindelig</b> Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	<b>Almindelig</b> Overfølsomhed	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	<b>Almindelig</b> Nedsat appetit  <b>Ikke almindelig</b> Nedsat glucosetolerans, inklusive hyperglykæmi og hypoglykæmi  <b>Ikke kendt</b> Acidose <sup>b</sup>	<b>Almindelig</b> Nedsat appetit  <b>Ikke almindelig</b> Nedsat glucosetolerans, inklusive hyperglykæmi og hypoglykæmi  <b>Ikke kendt</b> Acidose <sup>b</sup>
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	<b>Almindelig</b> Insomni  <b>Ikke almindelig</b> Forvirret tilstand	<b>Ikke kendt</b> Forvirret tilstand
<b>Nervesystemet</b>	<b>Almindelig</b> Hovedpine, svimmelhed  <b>Ikke almindelig</b> Intrakraniel blødning, perifer sensorisk neuropati  <b>Ikke kendt</b> Encefalopati, ekstrapyramidal sygdom, synkope, paræstesi	<b>Ikke almindelig</b> Hovedpine  <b>Ikke kendt</b> Encefalopati, intrakraniel blødning, synkope, perifer sensorisk neuropati
<b>Øjne</b>	<b>Ikke kendt</b> Tørre øjne	
<b>Øre og labyrint</b>	<b>Ikke almindelig</b> Vertigo	
<b>Hjerte*</b>	<b>Almindelig</b> Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi)  <b>Ikke kendt</b> Hjertestop, hjertesvigt, myokardieinfarkt, perikardiel effusion	<b>Ikke almindelig</b> Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi)  <b>Ikke kendt</b> Hjertestop, myokardieinfarkt

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



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

- \* Se detaljerede afsnit nedenfor
- <sup>a</sup> Klinisk eller mikrobiologisk dokumenteret infektion med grad 3 eller 4 neutropeni (absolut neutrofilital [ANC] < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) og sepsis
- <sup>b</sup> Acidose kan være en følgevirkning af frigivelsen af methansulfonsyre via treosulfanaktivering/spaltning i plasma
- <sup>c</sup> Sagsrapporter (> 2) efter treosulfan-baseret konditionering indhentet fra andre kilder
- <sup>d</sup> Bronzefarvet pigmentering
- <sup>e</sup> Feber uden neutropeni, hvor neutropeni er defineret som ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/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/m<sup>2</sup> 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 investigatore. 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> og 17,5 (14; 21) dage med en treosulfan-dosis på 14 g/m<sup>2</sup>.

#### 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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.

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

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

Systemorganklasse (SOC)	Alle bivirkninger / hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger / hyppighed
<b>Undersøgelser</b>	<p><b>Meget almindelig</b> Forhøjet ALAT</p> <p><b>Almindelig</b> Forhøjet ASAT, forhøjet blodbilirubin, forhøjet C-reaktivt protein</p> <p><b>Ikke kendt</b> Forhøjet <math>\gamma</math>GT</p>	<p><b>Almindelig</b> Forhøjet ALAT, forhøjet blodbilirubin</p> <p><b>Ikke kendt</b> Forhøjet ASAT, forhøjet <math>\gamma</math>GT, forhøjet C-reaktivt protein</p>

\* Se detaljerede afsnit nedenfor

<sup>a</sup> Sagsrapporter (> 1) efter treosulfan-baseret konditionering indhentet fra andre kilder

<sup>b</sup> Bronzefarvet pigmentering

<sup>c</sup> Feber uden neutropeni, hvor neutropeni er defineret som ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/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 alloHSCCT 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 det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 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-diepoxybutan (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.

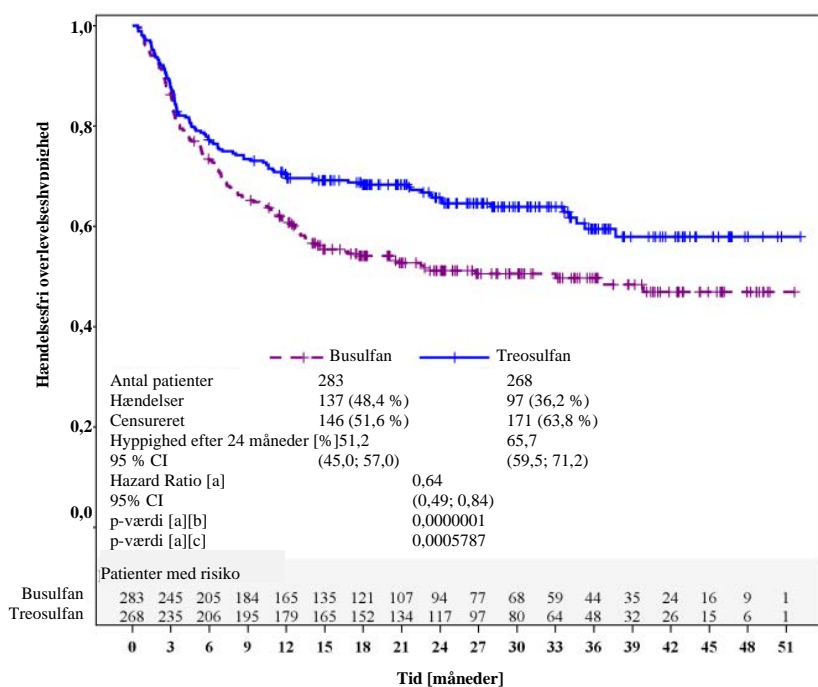
Den immunundertrykkende virkning af treosulfan tilskrives toksiciteten mod primitive og specialiserede progenitorceller, T- og NK-celler, reduktion af cellularitet af primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende virkning på 'cytokin-stormen', der går forud for udviklingen af Graft-versus-Host-Disease (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 ( $\geq 50$  år) eller komorbiditeter (hæmatopoietisk celletransplantation komorbiditetsindeks-score [HCT-CI-score]  $> 2$ ) randomiseret til at få konditionerende behandling med  $3 \times 10$  g/m<sup>2</sup> treosulfan kombineret med fludarabin (FT<sub>10</sub>; 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 FT<sub>10</sub> *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)



<sup>a</sup> Justeret for donortype som faktor og risikogruppe og center som strata ved hjælp af Cox regressionsmodel.

<sup>b</sup> For test af non-inferioritet af treosulfan sammenlignet med busulfan.

<sup>c</sup> 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 favorable for treosulfan-programmet (hazard ratio [HR] for FT<sub>10</sub> 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 <sup>b</sup> (95 % CI)	P-værdi <sup>b</sup>
Antal patienter	268	283		
Samlet overlevelse <sup>a</sup> ; % (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

<sup>a</sup> Baseret på Kaplan-Meier-estimer, <sup>b</sup> 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 <sup>a</sup> ; % (95 % CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Omfattende kronisk GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750

<sup>a</sup> Op til 2 år efter alloHSCT

Der er begrænset tilgængelig information om treosulfan-baseret konditionering (FT<sub>14</sub>-program ± thiotepa; 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 FT<sub>14</sub>-programmet plus anti-thymocytglobulin. Patienternes alder var fra 0,4 til 30,5 år, og 29 % havde HCT-CI-scores på > 2. Transplantationen 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 FT<sub>14</sub>- plus thiotepa-programmet. Transplantationen 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 overlevelshyppigheder (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

Virkingen 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) thiotepa. Treosulfandosen blev tilpasset efter patientens BSA, og der blev administreret 10, 12 eller 14 g/m<sup>2</sup> 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 knoglemarvsvigtssyndromer). Treosulfandosen blev tilpasset efter patientens BSA, og der blev administreret 10, 12 eller 14 g/m<sup>2</sup> 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 forsøgsdeltagere (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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.

Evaluering 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 alkylende 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 alkylende 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 Hjælpemidler**

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 cytotoxiske 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 Treondi, 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 Treondi, 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:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 1 g treosulfan.  
Hvert hætteglas indeholder 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 50 mg treosulfan.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

1 g

5 g

1 hætteglas

5 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Retningslinjer for en sikker bortskaffelse af antineoplastiske stoffer skal overholdes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. 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)

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Etiket på hætteglas**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 1 g treosulfan.  
Hvert hætteglas indeholder 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 50 mg treosulfan.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

1 g  
5 g

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution.  
Læs indlægssedlen inden brug.

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

### **8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. 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)

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

treosulfan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejerske, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Trecondi
3. Sådan skal du bruge Trecondi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Trecondi indeholder det aktive stof treosulfan, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes alkylerende stoffer. Treosulfan anvendes til at forberede patienter på en knoglemarvstransplantation (hæmatopoietisk stamcelletransplantation). Treosulfan ødelægger cellerne i knoglemarven og gør det muligt at transplantere nye knoglemarvsceller, som medfører, at der kan produceres raske blodlegemer.

Trecondi anvendes som en **behandling før en blodstamcelletransplantation** til voksne og til unge og børn over 1 måned med kræft og sygdomme, som ikke er kræft.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Trecondi

##### Du må ikke få Trecondi

- hvis du er allergisk over for treosulfan,
- hvis du lider af en aktiv, ukontrolleret infektion,
- hvis du lider af svære hjerte-, lunge-, lever- eller nyresygdomme,
- hvis du lider af arvelig (arvelig) dna-reparationssygdom, en tilstand, hvor evnen til at reparere dna (som indeholder din genetiske information) er reduceret,
- hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Trecondi er et celledræbende (cytotoksisk) lægemiddel, der anvendes til at nedsætte antallet af blodlegemer. Ved den anbefalede dosis er det den ønskede virkning. Du vil få taget regelmæssige blodprøver i løbet af behandlingen for at kontrollere, at dine antal af blodlegemer ikke bliver for lave.

For at forhindre og behandle infektioner vil du få lægemidler, såsom antibiotika, antimykotika (svampedræbende) eller antivirale midler.

Trecondi kan øge risikoen for at få en anden type kræft i fremtiden.

Da betændelse af slimhinden i munden er en almindelig bivirkning ved dette lægemiddel, skal du være opmærksom på en tilstrækkelig mundhygiejne. Forebyggende foranstaltninger, såsom brug af mundskylning (f.eks. med barrierebeskyttelse, antimikrobielle midler) eller indsætning af is i mundhulen (som reducerer blodtilførslen til slimhinden i munden og nedsætter mængden af treosulfan, der når cellerne) anbefales.

Du må ikke få levende vacciner i løbet af behandlingen med treosulfan.

Trecondi kan forårsage symptomer på overgangsalderen (udeblevne menstruationer).

### **Børn og unge**

Der kan meget sjældent opstå krampeanfald hos spædbørn under 4 måneder. Børn under 1 år kan have sværere bivirkninger, der påvirker vejrtrækningen, end ældre børn. Dit barn vil blive overvåget for tegn på bivirkninger, der påvirker nerverne, og for åndedrætsproblemer.

Bleeksem med sår dannelse i området rundt om anus (perianalt) kan opstå hos spædbørn, småbørn og blebørn, da treosulfan, som udskilles i urinen, kan skade huden. Derfor skal bleen skiftes hyppigt i 6–8 timer efter hver dosis af dette lægemiddel.

Der er ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelsen af treosulfan til børn under 1 måned.

### **Brug af anden medicin sammen med Trecondi**

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Du må ikke blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel, og i op til 6 måneder efter behandlingen. Anvend en sikker præventionsmetode, når enten du eller din partner får dette lægemiddel.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du skal holde op med at amme, før du påbegynder behandlingen med dette lægemiddel.

Hvis du er en mand, som bliver behandlet med dette lægemiddel, må du ikke gøre en kvinde gravid i løbet af eller op til 6 måneder efter behandlingen.

Dette lægemiddel kan gøre dig ufrugtbar, og det kan være, at du ikke kan blive gravid, efter du er blevet behandlet med det. Hvis du er bekymret for din frugtbarhed, skal du diskutere dette med lægen før behandlingen. Mænd skal søge rådgivning om muligheden for sædopbevaring, før de starter behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel kan give dig kvalme, få dig til at kaste op og gøre dig svimmel, hvilket kan nedsætte din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du påvirkes af det, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **3. Sådan skal du bruge Trecondi**

### **Brug til voksne**

Dette lægemiddel anvendes i kombination med fludarabin.

Den anbefalede dosis er 10–14 g/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (beregnes ud fra din højde og vægt).

## Brug til børn og unge

Dette lægemiddel anvendes i kombination med fludarabin og i de fleste tilfælde også med thiotepa. Den anbefalede dosis er 10–14 g/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal.

## Sådan gives Trecondi

Du vil få givet dette lægemiddel af din læge. Det gives via et drop (infusion) i en vene i løbet af 2 timer i 3 dage før en blodstamcelleinfusion.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

De mest alvorlige bivirkninger ved behandlingen med treosulfan eller transplantationsproceduren omfatter:

- nedsat antal blodlegemer, hvilket er den tilsigtede virkning af lægemidlet, så du forberedes på din transplantationsinfusion (alle patienter: meget almindelig)
- infektioner forårsaget af bakterier, vira og svampe (voksne: almindelig, børn og unge: meget almindelig)
- blokering af en vene til leveren (voksne: ikke almindelig, børn og unge: ikke kendt)
- betændelse i lungen (pneumonitis) (voksne: ikke almindelig)

Lægen vil overvåge dine blodtal og leverenzymmer regelmæssigt for at opdage og behandle disse hændelser.

### Voksne

En liste over alle andre bivirkninger er opstillet nedenunder i henhold til, hvor almindelige de er.

#### **Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer med feber (febril neutropeni)
- betændelse i huden, der beklæder forskellige dele af kroppen, især i munden (kan give sår), diarré, kvalme, opkastning
- træthed
- forhøjet niveau af bilirubin (et leverpigment, ofte et tegn på leverproblemer) i blodet

#### **Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektion i blodkredsløbet (sepsis)
- allergiske reaktioner
- nedsat appetit
- søvnbesvær (søvnløshed)
- hovedpine, svimmelhed
- ændring af og unormal hjerterytme (hjertet slår uregelmæssigt, for hurtigt eller for langsomt)
- højt eller lavt blodtryk, rødme
- vejrtrækningsbesvær, næseblod
- mundsmerter, betændelse i maven, mavebesvær, mavesmerter, forstoppelse, synkebesvær, smerter i spiserøret eller maven
- en slags udslæt med flade eller hævede røde knopper på huden (makulopapuløst udslæt), røde pletter på huden (purpura), hudrødme (erytem), hånd- og fodsyndrom (håndflader og fodsåler prikker, bliver følelseløse, hæver og gør ondt eller bliver røde), kløe, hårtab
- smerter i arme eller ben, rygsmertter, knoglesmerter, ledsmerter
- pludseligt nedsat nyrefunktion, blod i urinen
- væsketilbageholdelse i kroppen, så den hæver (ødem), feber, kulderystelser
- forhøjede leverenzymmer, forhøjet C-reaktivt protein (en markør for betændelse i kroppen), vægtøgning, vægttab



**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- unormal kontrol af sukkerniveauet i blodet, herunder højt eller lavt blodsukterniveau
- forvirring
- hjerneblødning, problemer med nerverne i armene eller benene med symptomer såsom følelsesløshed, nedsat eller øget følsomhed, prikken, brændende smerter (perifer sensorisk neuropati)
- en snurrende fornemmelse (vertigo)
- blå mærker
- væske rundt om lungerne (pleural effusion), betændelse i halsen, betændelse eller smerter i strubehovedet, hikke
- blødning i munden, oppustet fornemmelse, mundtørhed
- en type udslæt med røde pletter og nogle gange med violette områder eller områder med blærer i midten (erythema multiforme), akne, udslæt, tør hud
- muskelsmerter
- smerter i urinrøret
- brystsmerter ikke relateret til hjerteproblemer, smerter
- forhøjet basisk fosfataseniveau i blodet (din læge vil kontrollere dette)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- livstruende tilstand efter infektion af blodomløbet (septisk shock)
- en anden kræft forårsaget af kemoterapibehandlingen (sekundær malignitet)
- øget surhedsgrad i blodet
- unormal hjernefunktion (encefalopati), rastløse, gentagne eller ufrivillige bevægelser og hurtig tale (ekstrapyramidal sygdom), besvimelse, følelse af prikken, stikken eller følelsesløshed (paræstesi)
- tørre øjne
- hjertet pumper ikke nok blod til kroppens behov (hjertesvigt), hjerteanfald, væske i hjertesækken (perikardiel effusion)
- blokering af en blodåre (embolisme)
- halssmerter, hæshed, hoste
- mave-tarm-blødning, betændelse i tyktarmen, betændelse i spiserøret, betændelse i endetarmsåbningen
- leverskade forårsaget af medicin, forstørret lever
- betændelse i huden (dermatitis), dødt hudvæv, hudsår, bronzefarvet pigmentering af huden
- nyrsvigt, betændelse i urinblæren med blødning (hæmoragisk cystitis), smerter ved vandladning (dysuri)
- forhøjet niveau af lactatdehydrogenase i blodet (et stof, der indikerer vævs- eller celledskade)

Børn og unge

En liste over alle andre bivirkninger er opstillet nedenunder i henhold til, hvor almindelige de er.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- betændelse i slimhinden, især i munden (med sår), diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter
- leverskade
- kløe, hårtab
- feber
- forhøjet niveau af leverenzym i blodet (ALAT)

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- halssmerter, næseblod
- synkebesvær, betændelse i endetarmsåbningen, smerter i munden

- rødme og afskalning af det meste af huden på kroppen (eksfoliativ dermatitis), en type udslæt med flade eller hævede røde knopper på huden (makulopapuløst udslæt), udslæt, rødme af huden (erytem), nældefeber, hudsmærter, bronzefarvet pigmentering af huden
- kulderystelser
- forhøjet niveau af leverenzym i blodet (ASAT) og bilirubin (et leverpigment, ofte tegn på leverproblemer) i blodet, forhøjet C-reaktivt protein (en markør for betændelse i kroppen)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- en anden kræft forårsaget af kemoterapibehandlingen (sekundær malignitet)
- nedsat antal hvide blodlegemer med feber (febril neutropeni)
- mindre syre i blodet end normalt (alkalose), unormalt niveau af elektrolytter i blodet, nedsat niveau af magnesium i blodet, nedsat appetit
- krampeanfald, følelse af prikken, stikken eller følelsesløshed (paræstesi)
- blødning i øjet, tørre øjne
- væskeudsvingning fra kapillærene (små blodårer), højt blodtryk, lavt blodtryk
- nedsat ilttilførsel til dele af kroppen (hypoksi), hoste
- betændelse i tyktarmen, mavebesvær, betændelse i slimhinden i endetarmen, smerter i tandkødet, smerter i spiserøret, forstoppelse
- forstørret lever
- hudsår, en type udslæt med røde pletter og nogle gange områder, der er violette og har blærer i midten (erythema multiforme), hudsygdom med væskefyldte blærer (bulløs dermatitis), akne, hånd- og fodsyndrom (håndflader eller fodsåler prikker, bliver følelsesløse, hæver med smerter eller er røde), bleudslæt med sår dannelse i området rundt om endetarmsåbningen
- smerter i arme eller ben
- nedsat nyrefunktion, nyresvigt, betændelse i urinblæren (cystitis), blod i urinen
- rød hud på pungen, smerter i penis
- ophobning af væske i vævene, der giver hævelser i ansigtet, træthed, smerter
- forhøjet niveau af leverenzym i blodet (gamma-glutamyltransferase)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser efter rekonstitution af lægemidlet, se oplysningerne nedenfor til læger og sundhedspersonale.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Trecondi indeholder:

Aktivt stof: treosulfan. Dette lægemiddel indeholder ingen andre indholdsstoffer.

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

1 hætteglas med pulver indeholder 1 g treosulfan.

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

1 hætteglas med pulver indeholder 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 50 mg treosulfan.

### Udseende og pakningsstørrelser

Hvidt krystallinsk pulver i et glas-hætteglas med en gummiprop og et aluminiumslåg.

Trecondi fås i pakninger, der indeholder 1 eller 5 hætteglas (type I-glas).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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 ventilationskanyle.

Gravide medarbejdere skal udelukkes fra at håndtere cytotoxiske 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 Treondi, 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 Treondi, 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.

#### Rekonstitueret infusionsvæske, opløsning

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.

Efter rekonstitution med natriumchloridopløsning 0,45 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.

Den rekonstituerede opløsning må ikke opbevares i køleskab (2 °C-8 °C), da det kan forårsage udfældning.

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.