

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 5 g treosulfan.

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

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt krystallinsk pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

##### *Voksne med malign sykdom*

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

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

##### *Voksne med ikke-malign sykdom*

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin med eller uten tiotepa.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

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

#### *Eldre*

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

#### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

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

#### *Pediatrisk populasjon*

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med tiotepa (intensivert regime; FT<sub>10-14</sub>TT-regime) eller uten tiotepa (FT<sub>10-14</sub>-regime).

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 10-14 g/m<sup>2</sup> kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -6, -5, -4) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 30-42 g/m<sup>2</sup>;
- Treosulfandosen skal tilpasses pasientens BSA som følger (se pkt. 5.2):

<b>Kroppsoverflate (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Treosulfandose (g/m<sup>2</sup>)</b>
≤ 0,5	10,0
> 0,5–1,0	12,0
> 1,0	14,0

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

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

#### Administrasjonsmåte

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

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

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

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

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

### 4.3 Kontraindikasjoner

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Benmargshemming

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

I faser med alvorlig nøydropeni (median varighet av nøydropen periode er 14-17,5 dager hos voksne og 21-24 dager hos pediatriske pasienter) er risikoen for infeksjon økt. Profylaktisk eller empirisk antiinfeksjonsbehandling (bakteriell, viral, mykotisk) bør derfor overveies. Vekstfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocytter og/eller erytrocytter bør gis hvis indisert.

#### Sekundær malignitet

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

#### Mukositt

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

#### Vaksiner

Samtidig bruk av levende svekkede vaksiner er ikke anbefalt.

#### Fertilitet

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

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

#### Pediatrisk populasjon

##### *Krampeanfall*

Det har vært isolerte rapporter om krampeanfall hos spedbarn ( $\leq 4$  måneders alder) med primær immunsvikt etter forbehandling med treosulfan i kombinasjon med fludarabin eller syklofosamid. Spedbarn  $\leq 4$  måneders alder skal derfor overvåkes for tegn på nevrologiske bivirkninger. Selv om det ikke kan bevises at treosulfan var årsaken, kan bruk av klonazepamprofylakse vurderes hos barn yngre enn 1 år.

## *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

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

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

### *Bleieutslett*

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

### Ekstravasering

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjon med treosulfan ble observert ved høydose kjemoterapi.

Detaljerte *in vitro*-studier kunne ikke helt utelukke mulige interaksjoner mellom høye plasmakonsentrasjoner av treosulfan og CYP3A4-, CYP2C19- eller P-gp-substrater. Legemidler med smal terapeutisk indeks (f.eks digoksin) som er substrater for CYP3A4, CYP2C19 eller P-gp skal derfor ikke gis under behandling med treosulfan.

Treosulfans effekt på fludarabins kinetikk er ikke kjent.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

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

### Graviditet

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

### Amming

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

### Fertilitet

Treosulfan kan redusere fertilitet hos menn og kvinner. Menn bør få rådgivning om kryokonservering av sædceller før behandling, på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet.

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

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Sammenheng av sikkerhetsprofilen

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

De vanligst observerte bivirkningene (voksne/pediatrike pasienter) etter treosulfanbasert forbehandling etterfulgt av alloHSCT omfatter infeksjoner (13,1 % /11,4 %), gastrointestinale sykdommer (kvalme [39,5 %/30,7 %], stomatitt [36,0 %/69,3 %], oppkast [22,5 %/43,2 %], diaré [15,6 %/33,0 %], abdominalsmerter [10,4 %/17 %]), fatigue (15,1 %/2,3 %), febril nøytropeni (11,3 %/1,1 %), ødem (7,8 %/0 %), utslett (7,2 %/12,5 %) og økt alaninaminotransferase (ALAT [5,1 %/9,1 %]), aspartataminotransferase (ASAT [4,4 %/8,0 %]), gammaglutamyltransferase (γGT [3,7 %/2,3 %]) og bilirubin (18,8 %/5,7 %).

### Voksne

#### *Bivirkningstabell*

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra 5 kliniske studier (med totalt 564 pasienter) hvor treosulfan kombinert med fludarabin ble undersøkt som forbehandling før alloHSCT hos voksne pasienter. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m<sup>2</sup> BSA 3 påfølgende dager.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke angis ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	<b>Svært vanlige</b> Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)  <b>Vanlige</b> Sepsis <sup>a</sup>  <b>Ikke kjent</b> Septisk sjokk <sup>c</sup>	<b>Vanlige</b> Infeksjoner (bakterie, virus, sopp), sepsis <sup>a</sup>  <b>Ikke kjent</b> Septisk sjokk <sup>c</sup>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	<b>Ikke kjent</b> Behandlingsrelatert sekundær malignitet	<b>Ikke kjent</b> Behandlingsrelatert sekundær malignitet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	<b>Svært vanlige</b> Benmargshemming, pancytopeni, febril nøytropeni	<b>Svært vanlige</b> Benmargshemming, pancytopeni, febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	<b>Vanlige</b> Overfølsomhet	

<b>Organklassesystem (SOC)</b>	<b>Alle bivirkninger / Frekvens</b>	<b>Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens</b>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	<p><b>Vanlige</b> Nedsatt matlyst</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Hyperglykemi</p> <p><b>Ikke kjent</b> Acidose<sup>b</sup>, nedsatt glukosetoleranse, elektrolyttforstyrrelser</p>	<p><b>Vanlige</b> Nedsatt matlyst</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Hyperglykemi</p> <p><b>Ikke kjent</b> Acidose<sup>b</sup>, nedsatt glukosetoleranse, elektrolyttforstyrrelser</p>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	<p><b>Vanlige</b> Søvnløshet</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Forvirringstilstand</p> <p><b>Ikke kjent</b> Uro</p>	<p><b>Sjeldne</b> Forvirringstilstand</p>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<p><b>Vanlige</b> Hodepine, svimmelhet</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Perifer sensorisk nevropati</p> <p><b>Ikke kjent</b> Encefalopati, intrakraniell blødning, ekstrapyramidale forstyrrelser, synkope, parestesi</p>	<p><b>Sjeldne</b> Hodepine, perifer sensorisk nevropati</p> <p><b>Ikke kjent</b> Encefalopati, intrakraniell blødning, synkope</p>
<b>Øyesykdommer</b>	<p><b>Ikke kjent</b> Tørre øyne</p>	
<b>Hjertesykdommer*</b>	<p><b>Vanlige</b> Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi)</p> <p><b>Ikke kjent</b> Hjertestans, hjertesvikt, hjerteinfarkt, perikardeffusjon</p>	<p><b>Mindre vanlige</b> Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi)</p> <p><b>Ikke kjent</b> Hjertestans, hjerteinfarkt</p>
<b>Karsykdommer</b>	<p><b>Vanlige</b> Hypertensjon, rødming</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Hematom, hypotensjon</p> <p><b>Ikke kjent</b> Emboli, blødning</p>	<p><b>Mindre vanlige</b> Hypertensjon</p> <p><b>Ikke kjent</b> Emboli, blødning</p>

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<p><b>Vanlige</b> Dyspné, epistakse</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Pneumonitt, pleuraeffusjon, faryngeal eller laryngeal inflammasjon, hoste, laryngealsmerter, hikke</p> <p><b>Ikke kjent</b> Orofaryngealsmerter, hypoksi, dysfoni</p>	<p><b>Mindre vanlige</b> Dyspné, pleuraeffusjon, faryngeal eller laryngeal inflammasjon</p> <p><b>Sjeldne</b> Epistakse, pneumonitt</p> <p><b>Ikke kjent</b> Hypoksi</p>
<b>Gastrointestinale sykdommer*</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter</p> <p><b>Vanlige</b> Oralsmerter, gastritt, dyspepsi, forstoppelse, dysfagi</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Oralblødning, abdominal distensjon, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter, munntørrhet</p> <p><b>Ikke kjent</b> Gastrointestinalblødning, nøytrophen kolitt, øsofagitt, anal inflammasjon, munnsår</p>	<p><b>Vanlige</b> Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, abdominalsmerter</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Oppkast, oralsmerter, dysfagi, oralblødning, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter</p> <p><b>Ikke kjent</b> Gastrointestinalblødning, nøytrophen kolitt</p>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	<p><b>Mindre vanlige</b> Venookklusiv leversykdom, levertoksisitet</p> <p><b>Ikke kjent</b> Leversvikt, hepatomegali, leversmerter</p>	<p><b>Sjeldne</b> Venookklusiv leversykdom, levertoksisitet</p> <p><b>Ikke kjent</b> Leversvikt</p>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<p><b>Vanlige</b> Makulopapulært utslett, purpura, erytem, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, kløe, alopesi</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Erythema multiforme, aknelignende dermatitt, utslett, hyperhidrose</p> <p><b>Ikke kjent</b> Generalisert erytem, dermatitt, hudnekrose eller sår, hyperpigmentering av hud<sup>d</sup>, tørr hud</p>	<p><b>Mindre vanlige</b> Makulopapulært utslett, purpura, erytem</p> <p><b>Ikke kjent</b> Hudnekrose</p>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<p><b>Vanlige</b> Smerter i ekstremiteter, ryggsmertner, skjelettsmerter, artralgi, myalgi</p> <p><b>Ikke kjent</b> Muskelsvakhet</p>	<p><b>Sjeldne</b> Smerter i ekstremiteter, skjelettsmerter</p>



Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<b>Vanlige</b> Akutt nyreskade, hematuri  <b>Ikke kjent</b> Nyresvikt, cystitt <sup>c</sup> , dysuri	<b>Mindre vanlige</b> Akutt nyreskade, hematuri
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<b>Svært vanlige</b> Astentilstander (fatigue, asteni, letargi)  <b>Vanlige</b> Ødem, pyreksi <sup>e</sup> , frysninger  <b>Mindre vanlige</b> Brystsmerter som ikke er hjertelatererte, smerter  <b>Ikke kjent</b> Reaksjon på injeksjonsstedet, kuldefølelse	<b>Vanlige</b> Fatigue  <b>Sjeldne</b> Brystsmerter som ikke er hjertelatererte, ødem, pyreksi <sup>e</sup>
<b>Undersøkelser</b>	<b>Svært vanlige</b> Økt bilirubin  <b>Vanlige</b> Økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt $\gamma$ GT, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt C-reaktivt protein, vekttap, vektøkning  <b>Ikke kjent</b> Økt kreatinin i blodet, økt laktatdehydrogenase (LDH) i blodet	<b>Vanlige</b> Økt bilirubin, økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt $\gamma$ GT  <b>Mindre vanlige</b> Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt C-reaktivt protein  <b>Ikke kjent</b> Økt laktatdehydrogenase (LDH) i blodet

\* Se detaljerte avsnitt nedenfor

<sup>a</sup> Klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med nøytroponi grad 3 eller 4 (absolutt nøytrofittall [ANC] < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) og sepsis

<sup>b</sup> Acidose kan være en følge av frisetting av metansulfonsyre ved treosulfanaktivering/spalting i plasma

<sup>c</sup> Kasuistikker (> 2) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

<sup>d</sup> Bronsepigmentering

<sup>e</sup> Feber i fravær av nøytroponi, hvor nøytroponi er definert som ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner var 13,1 % (74/564). Den hyppigste typen var lungeinfeksjon (12/74 [16,2 %]). Patogener inkluderte bakterier (f.eks. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (f.eks. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV], herpes) samt sopp (f.eks. candida). Infeksjonsraten var lavest hos pasienter behandlet med doseringsregimet 10 g/m<sup>2</sup> treosulfan per døgn, fra dag -4 til -2 (7,7 %).

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

Én av 564 voksne pasienter (0,2 %) utviklet en sekundær malignitet (brystkreft). Noen få ytterligere tilfeller av sekundær malignitet etter treosulfanbasert forbehandling er rapportert av andre utprøvere.

Etter langtidsbehandling med konvensjonelle doser av oralt treosulfan hos pasienter med faste svulster ble akutt myeloid leukemi observert hos 1,4 % av 553 pasienter.

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Blodsykdommer ble observert hos 67 av 564 voksne pasienter (11,9 %). Den hyppigste bivirkningen var febril nøytropeni (11,3 %). Den laveste insidensen ble registrert med doseringsregimet 10 g/m<sup>2</sup>/døgn, dag -4 til -2 (4,1 %).

Median (25/75-persentiler) varighet av nøytropeni var 14 (12, 20) dager med 10 g/m<sup>2</sup> treosulfandose og 17,5 (14, 21) dager med 14 g/m<sup>2</sup> treosulfandose.

#### Hjertesykdommer

Hjertesykdommer ble observert hos 25 pasienter (4,4 %). De hyppigste bivirkningene var hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer (1,2 %), sinustakykardi (0,9 %), supraventrikulær takykardi (0,4 %) og ventrikulær ekstrasystole (0,4 %). Isolerte tilfeller av hjertestans, hjertesvikt og hjerteinfarkt forekom. Den laveste frekvensen av hjertesykdommer ble sett med doseringsregimet 10 g/m<sup>2</sup>/døgn, dag -4 til -2 (2,7 %).

#### Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer ble observert hos 357 pasienter (63,3 %). De hyppigste rapporterte bivirkningene var kvalme (39,5 %), stomatitt (36 %), oppkast (22,5 %), diaré (15,6 %) og abdominalsmerter (10,4 %). Den laveste frekvensen av disse bivirkningene ble sett med doseringsregimet 10 g/m<sup>2</sup> per døgn, dag -4 til -2 (henholdsvis 20,4 %, 30,3 %, 13,1 %, 5,0 % og 5,5 %).

#### Sykdommer i lever og galleveier

Samlet insidens av venookklusiv leversykdom (VOD) var 0,9 % (5/564). VOD forekom kun med doseringsregimet 14 g/m<sup>2</sup> treosulfan per døgn. Ingen av disse tilfellene var fatale eller livstruende.

#### Pediatrik populasjon

##### *Bivirkningstabell*

Bivirkningene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra to kliniske studier (med totalt 88 pasienter; median alder 8 år [spredning 0–17 år]) hvor treosulfan kombinert med fludarabin (og stort sett med tillegg av tiotepa) ble administrert som forbehandling før alloHSCt hos pediatriske pasienter med malign eller ikke-malign sykdom. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m<sup>2</sup> BSA tre påfølgende dager.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke angis ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	<b>Svært vanlige</b> Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)	<b>Vanlige</b> Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*</b>	<b>Ikke kjent</b> Behandlingsrelatert sekundær malignitet <sup>a</sup>	<b>Ikke kjent</b> Behandlingsrelatert sekundær malignitet <sup>a</sup>

<b>Organklassesystem (SOC)</b>	<b>Alle bivirkninger / Frekvens</b>	<b>Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens</b>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer*</b>	<b>Svært vanlige</b> Benmargshemming, pancytopeni  <b>Ikke kjent</b> Febril nøytropeni	<b>Svært vanlige</b> Benmargshemming, pancytopeni  <b>Ikke kjent</b> Febril nøytropeni
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	<b>Ikke kjent</b> Alkalose, elektrolyttforstyrrelser, hypomagnesemi	<b>Ikke kjent</b> Alkalose
<b>Nevrologiske sykdommer*</b>	<b>Ikke kjent</b> Hodepine, parestesi, krampeanfall	<b>Ikke kjent</b> Parestesi
<b>Øyesykdommer</b>	<b>Ikke kjent</b> Konjunktivalblødning, tørre øyne	
<b>Karsykdommer</b>	<b>Ikke kjent</b> Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon	<b>Ikke kjent</b> Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Vanlige</b> Orofaryngealsmerter, epistakse  <b>Ikke kjent</b> Hypoksi	<b>Ikke kjent</b> Hypoksi
<b>Gastrointestinale sykdommer*</b>	<b>Svært vanlige</b> Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter  <b>Vanlige</b> Dysfagi, oralsmerter  <b>Ikke kjent</b> Nøytropen kolitt, anal inflammasjon, dyspepsi, proktitt, gastrointestinalsmerter, forstoppelse	<b>Svært vanlige</b> Stomatitt/mukositt, kvalme  <b>Vanlige</b> Dysfagi, diaré, oppkast, abdominalsmerter  <b>Ikke kjent</b> Nøytropen kolitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	<b>Ikke kjent</b> Venookklusiv leversykdom, hepatomegali, levertoksisitet	<b>Ikke kjent</b> Venookklusiv leversykdom

Organklassesytem (SOC)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Kløe</p> <p><b>Vanlige</b> Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, utslett, erytem, smerter i huden, hyperpigmentering av hud<sup>b</sup>, alopeci</p> <p><b>Ikke kjent</b> Hudsår, erythema multiforme, urtikaria, bulløs dermatitt, aknelignende dermatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, bleieutslett<sup>a</sup></p>	<p><b>Vanlige</b> Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, erytem</p>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<p><b>Ikke kjent</b> Smerter i ekstremiteter</p>	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<p><b>Ikke kjent</b> Akutt nyreskade, nyresvikt, ikke-infeksiøs cystitt</p>	<p><b>Ikke kjent</b> Akutt nyreskade, nyresvikt</p>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	<p><b>Ikke kjent</b> Scrotumerytem</p>	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Pyreksi<sup>c</sup></p> <p><b>Ikke kjent</b> Frysninger, fatigue, smerter</p>	
<b>Undersøkelser</b>	<p><b>Vanlige</b> Økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt bilirubin</p> <p><b>Ikke kjent</b> Økt <math>\gamma</math>GT</p>	<p><b>Vanlige</b> Økt bilirubin</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Økte transaminaser (ALAT/ASAT)</p> <p><b>Ikke kjent</b> Økt <math>\gamma</math>GT</p>

\* Se detaljerte avsnitt nedenfor

<sup>a</sup> Kasuistikker (> 1) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

<sup>b</sup> Bronsepigmentering

<sup>c</sup> Feber i fravær av nøyotropeni, hvor nøyotropeni er definert som ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner hos 88 pediatriske pasienter var 11,4 % (10/88), og dermed sammenlignbar med det som er sett hos voksne. Frekvensen var høyere i den pediatriske aldersgruppen 12–17 år (6/35 [17,1 %]) sammenlignet med yngre barn (4/53 [7,5 %]).

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

Fem tilfeller av sekundær malignitet (myelodysplastisk syndrom, akutt lymfoblastisk leukemi, Ewings sarkom) ble rapportert av andre utprøvere etter treosulfanbasert behandling. Alle de fem pediatriske pasientene fikk alloHSCT mot primær immunsvikt, dvs. sykdom med økt risiko for neoplasi per se.

### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Median (25/75-persentiler) varighet av nøythropeni var 21 (16, 26) dager hos pediatriske pasienter med malign sykdom og 24 (17, 26) dager hos pasienter med ikke-malign sykdom.

### Nevrologiske sykdommer

Krampeanfall i forbindelse med en encefalittinfeksjon ble rapportert hos én av 88 pediatriske pasienter. En rapport fra en utprøverinitiert studie med barn med primær immunsvikt lister opp fire tilfeller av krampeanfall som forekom etter andre treosulfanbaserte behandlingsregimer (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Farmakodynamiske effekter

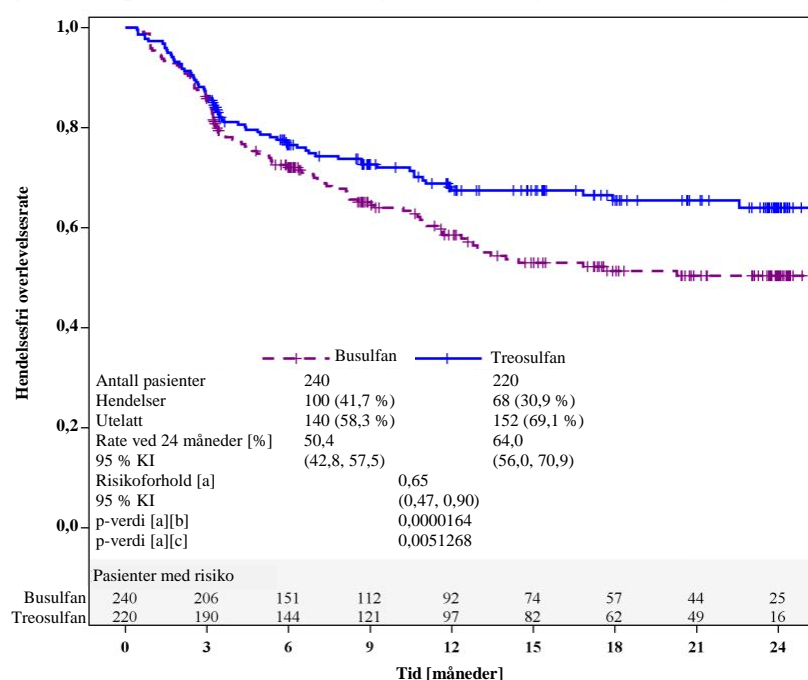
Treosulfan har bred antineoplastisk og antileukemisk aktivitet. Dette er påvist overfor transplanterte muse- og rottelymfomer/leukemier, sarkomer og hepatomer, humane tumorxenograft, humane tumorbiopsier og cellelinjer. Treosulfans immunsuppressive effekt kan tilskrives dets toksisitet overfor primitive og kompromitterte progenitorceller, T- og NK-celler, reduksjon av cellularitet i primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende effekt på "cytokinstormen" som kommer i forkant av utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og er involvert i patogenesen ved venookklusiv sykdom.

## Klinisk effekt og sikkerhet

I den pivotale fase III-studien ble voksne pasienter med akutt myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) og økt risiko for standard forbehandling på grunn av høyere alder ( $\geq 50$  år) eller komorbiditet (hematopoetisk celletransplantasjon komorbiditetsindeks [HCT-CI]-skår  $> 2$ ) randomisert til å få et forbehandlingsregime med  $3 \times 10$  g/m<sup>2</sup> treosulfan kombinert med fludarabin (FT<sub>10</sub>; n = 220) eller et regime med intravenøs busulfan (totaldose 6,4 mg/kg) kombinert med fludarabin (FB2; n = 240), etterfulgt av alloHSCT. 64 % av pasientene hadde AML og 36 % MDS. Median alder hos pasientene var 60 år (spredning 31–70 år); 25 % av pasientene var eldre enn 65 år.

Det primære endepunktet i denne studien var hendelsesfri overlevelse (EFS) etter 2 år. Hendelser ble definert som tilbakefall av sykdom, transplantatsvikt eller -død (det som oppsto først). «Non-inferiority» av FT<sub>10</sub> mot referanse FB2 ble statistisk bekreftet (figur 1).

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



<sup>a</sup> Justert for donortype som faktor og risikogruppe og studiesenter som strata ved bruk av Cox regresjonsmodell.

<sup>b</sup> For testing av «non-inferiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

<sup>c</sup> For testing av «superiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

Analyser av EFS etter 2 år for ulike forhåndsdefinerte undergrupper (donortype, risikogruppe, sykdom, aldersgruppe, HCT-CI-skår, remisjonsstatus ved studiestart og ulike kombinasjoner av disse parametrene) var alltid i favør av treosulfanregimet (risikoforhold [HR] for FT<sub>10</sub> mot FB2  $< 1$ ), med kun ett unntak (risikogruppe I for MDS-pasienter; HR 1,14 [95 % KI 0,48, 2,63]). Ytterligere resultater er vist i tabell 1.

Tabell 1: Behandlingsresultater etter 24 måneder (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Risikoforhold <sup>b</sup> (95 % KI)	p-verdi <sup>b</sup>
Antall pasienter	220	240		
Totaloverlevelse <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	71,3 (63,6, 77,6)	56,4 (48,4, 63,6)	0,61 (0,42, 0,88)	0,0082
Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon; % (95 % KI)	24,6 (17,8, 31,3)	23,3 (17,6, 29,0)	0,87 (0,59, 1,30)	0,5017
Kumulativ insidens av transplantatrelatert mortalitet; % (95 % KI)	12,1 (8,1, 17,7)	28,2 (21,4, 36,5)	0,54 (0,32, 0,91)	0,0201

<sup>a</sup> Basert på Kaplan-Meier-estimerer; <sup>b</sup> justert for donortype, risikogruppe og studiesenter ved bruk av Cox regresjonsmodell

Resultater for GvHD er vist i tabell 2.

Tabell 2: Kumulativ insidens av GvHD (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	p-verdi
Antall pasienter	220	240	
Akutt GvHD, alle grader; % (95 % KI)	52,1 (45,5, 58,7)	58,8 (52,5, 65,0)	0,1276
Akutt GvHD, grad III/IV; % (95 % KI)	6,4 (3,2, 9,6)	9,6 (5,9, 13,3)	0,2099
Kronisk GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	60,1 (49,8, 70,3)	60,7 (53,1, 68,4)	0,5236
Uttalt kronisk GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	18,4 (12,0, 24,8)	26,1 (19,2, 33,1)	0,1099

<sup>a</sup> Opptil 2 år etter alloHSCT

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende treosulfanbasert forbehandling (FT<sub>14</sub>-regime ± tiotepa; se pkt. 4.2) hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom (NMD). Hovedindikasjonene for alloHSCT med treosulfan forbehandling hos voksne NMD-pasienter er hemoglobinopatii (f.eks. sigdcellesykdom, thalassaemia major [TM]), primær immunsvikt, hemofagocytisk sykdom, immunreguleringsforstyrrelser og benmargssvikt.

I én studie ble 31 NMD-pasienter behandlet med FT<sub>14</sub>-regimet pluss antitymocyttglobulin. Pasientenes alder varierte fra 0,4 til 30,5 år, og 29 % hadde HCT-CI-skår > 2. Alle pasientene oppnådde engraftment, med en median tid til nøtroyfilengraftment på 21 (spredning 12–46) dager. Toårig projisert totaloverlevelse var 90 %. Komplette sykdomsrespons ble observert hos 28 pasienter (90 %), målt som kliniske symptomer og laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk gruppe behandlet 60 TM-pasienter (alder 1-37 år; inkludert 12 voksne) med FT<sub>14</sub>-pluss tiotepa-regimet. Alle pasientene oppnådde engraftment unntatt én, som døde på dag +11; median tid til nøtroyfil- og trombocytrestituering var 20 dager. Ved en median oppfølgingstid på 36 måneder (spredning 4-73) var sannsynligheten for 5 års totaloverlevelse 93 % (95 % KI 83-97 %). Det ble ikke observert noen forskjell med hensyn til utfall mellom barn og voksne (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

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

### Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet av treosulfanbasert forbehandling ble evaluert hos 70 pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) som fikk

et forbehandlingsregime med treosulfan og fludarabin med (n = 65) eller uten (n = 5) tiotepa (se pkt. 4.2). Totalt 37 pasienter (52,9 %) var yngre enn 12 år.

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

Totaloverlevelsen etter 12 måneder var 91,4 % (90 % KI 83,9-95,5 %). Totalt 7 av de 70 pasientene (10,0 %) døde, to pasienter på grunn av tilbakefall/progresjon, tre pasienter av transplantatrelaterte årsaker og ytterligere to pasienter av andre årsaker. Fravær av transplantatrelatert mortalitet frem til dag +100 etter HSCT (primært endepunkt) var 98,6 % (90 % KI 93,4-99,7 %) fordi én av de 70 pasientene døde av transplantasjons-/behandlingsrelatert årsak før dag +100 etter HSCT.

Transplantatrelatert mortalitet etter 12 måneder var 2,9 % (90 % KI 0,9-8,9 %). Elleve pasienter hadde et tilbakefall/progresjon. Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon var 15,7 % (90 % KI 8,6-22,9 %) ved måned +12.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra en studie med treosulfanbasert forbehandling hos pediatriske pasienter med ikke-malign sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

Ved fysiologiske betingelser (pH 7,4, temperatur 37 °C) omdannes farmakologisk inaktivt treosulfan spontant (ikke-enzymatisk) til det aktive monoepoksidintermediatet (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksybutan-3,4-diol-4-metansulfonat) og til slutt til L-diepoksybutan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksybutan).

Ved konsentrasjoner opptil 100 mikroM har treosulfan ingen entydig effekt på aktiviteten til CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 *in vitro*. Det er derfor usannsynlig at treosulfan deltar ved, eller bidrar til, mulige CYP450-medierte interaksjoner *in vivo*.

### Eliminasjon

Treosulfans plasmakonsentrasjon faller eksponentielt og beskrives best ved en førsteordens eliminasjonsprosess tilpasset med en tokompartimentmodell.

Terminal halveringstid (T<sub>1/2β</sub>) for intravenøst administrert treosulfan (opptil 47 g/m<sup>2</sup>) er ca. 2 timer. Omtrent 25–40 % av treosulfandosen utskilles uendret i urinen innen 24 timer, hvorav nesten 90 % de første 6 timene etter administrasjon.



### Linearitet/ikke-linearitet

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

### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

### Pediatrik populasjon

Konvensjonell doseberegning kun basert på BSA ga en signifikant høyere eksponering (AUC) hos små barn og spedbarn med lav BSA sammenlignet med ungdom og voksne. Dosering av treosulfan hos pediatrike pasienter skal derfor tilpasses BSA (se pkt. 4.2).

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

På grunn av treosulfans alkylende virkningsmekanisme er det klassifisert som en gentoksisk forbindelse med karsinogenitet. Spesifikke studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet av treosulfan hos dyr har ikke blitt utført. Ved studier av kronisk toksisitet hos rotter ble imidlertid spermatogenese og ovariefunksjon signifikant påvirket. Publiserte litteraturdata har rapportert gonadotoksisitet av treosulfan hos prepubertale og pubertale hann- og hunnmus.

Publiserte data vedrørende behandling av mus og rotter med L-diepoksybutan (det alkylende omdannelsesproduktet av treosulfan) viste nedsatt fertilitet, uterus-ovarie- og spermutvikling.

### Studier av juvenile dyr

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

5 år

#### Rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning

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

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, hvis ikke rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk. Skal ikke oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) da dette kan medføre utfelling.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

##### Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

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

##### Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

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

Trecondi er tilgjengelig i pakninger med 1 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

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

Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoxiske legemidler.

Instruksjoner for rekonstituering av treosulfan:

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

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

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

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

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juni 2019

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
treosulfan

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 1 g treosulfan.  
1 hetteglass inneholder 5 g treosulfan.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

1 g  
5 g

1 hetteglass  
5 hetteglass

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

### 8. UTLØPSDATO

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Retningslinjer for trygg destruksjon av antineoplastiske midler må overholdes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Hetteglassetikett

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
treosulfan

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 1 g treosulfan.  
1 hetteglass inneholder 5 g treosulfan.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

1 g  
5 g

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning**

**Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning**

treosulfan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Trecondi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Trecondi
3. Hvordan du bruker Trecondi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trecondi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Trecondi er og hva det brukes mot**

Trecondi inneholder virkestoffet treosulfan, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles alkyleringsmidler. Treosulfan brukes til å klargjøre pasienter til benmargstransplantasjon (hematopoetisk stamcelletransplantasjon). Treosulfan ødelegger benmargscellene og gjør det mulig å transplantere nye benmargsceller som medfører produksjon av friske blodceller.

Trecondi brukes som en **behandling før stamcelletransplantasjon** til voksne med kreft eller andre sykdommer, og til ungdom og barn eldre enn én måned med kreft.

### **2. Hva du må vite før du blir gitt Trecondi**

#### **Bruk ikke Trecondi:**

- dersom du er allergisk overfor treosulfan,
- dersom du har en aktiv, ukontrollert infeksjon,
- dersom du har alvorlig hjerte-, lunge-, lever- eller nyresykdom,
- dersom du har arvelig DNA-reparasjonsforstyrrelse, en tilstand som reduserer evnen til å reparere DNA (som bærer din genetiske informasjon),
- dersom du er gravid, eller tror at du kan være gravid.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Trecondi er et celledrepende (cytotoksisk) legemiddel som brukes til å redusere antallet av blodceller. Ved den anbefalte dosen er dette den ønskede effekten. Det vil bli tatt regelmessige blodprøver av deg under behandlingen for å sjekke at antallet av blodceller ikke blir for lavt.

For å forebygge og behandle infeksjoner vil du få legemidler, slik som antibiotika eller legemidler mot sopp eller virus.

Trecondi kan øke risikoen for å få ny kreft senere.

Siden betennelse i munnens slimhinne er en vanlig bivirkning av dette legemidlet, skal du være nøye med å ha god munnhygiene. Forebyggende bruk av munnskyllemiddel (f.eks. med barrierebeskyttelse, antimikrobielle midler) eller påføring av is i munnhulen (reduserer blodtilførselen til munnens slimhinne og reduserer mengden av treosulfan som når cellene) er anbefalt.

Du må ikke få levende vaksiner under behandling med treosulfan.

Trecondi kan gi symptomer på menopause (overgangsalder, fravær av menstruasjon).

### **Barn og ungdom**

Krampefall (kramper) kan i svært sjeldne tilfeller forekomme hos spedbarn yngre enn 4 måneders alder. Barn yngre enn 1 år kan få mer alvorlige bivirkninger som rammer åndedrettet, enn eldre barn. Barnet ditt vil bli overvåket for tegn på bivirkninger som rammer nerver, samt pustevansker.

Bleieutslett med sår i området rundt endetarmsåpningen (perianalt) kan forekomme hos spedbarn, småbarn og barn som bruker bleier, fordi treosulfan skilt ut i urinen kan skade huden. Bleier skal derfor byttes ofte de første 6–8 timene etter hver dose med dette legemidlet.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av treosulfan hos barn yngre enn 1 måned.

### **Andre legemidler og Trecondi**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Du må ikke bli gravid under behandling med dette legemidlet og opptil 6 måneder etter behandling. Bruk sikker prevensjon når enten du eller din partner får dette legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal slutte å amme før oppstart av behandling med dette legemidlet.

Hvis du er mann og behandles med dette legemidlet, bør du ikke forsøke å bli far under og opptil 6 måneder etter behandling.

Dette legemidlet kan gjøre deg infertil, og det er mulig at du ikke kan bli gravid etter behandlingen. Hvis du er bekymret for det å få barn, skal du diskutere dette med legen før behandling. Menn bør få rådgivning om muligheten for nedfrysing av sædceller før behandlingsstart.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake kvalme, oppkast og svimmelhet som kan redusere din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du påvirkes.

## **3. Hvordan du bruker Trecondi**

### **Bruk hos voksne**

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med fludarabin.

Den anbefalte dosen er 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsoverflate (beregnet ut fra din høyde og vekt).

### **Bruk av Trecondi hos barn og ungdom**

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med fludarabin og i de fleste tilfeller også sammen med tiotepa. Den anbefalte dosen er 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsoverflate.

## Hvordan Trecondi gis

Dette legemidlet vil bli gitt av legen. Det gis som et drypp (infusjon) i en vene over 2 timer i 3 dager før stamcelleinfusjon.

## Dersom du har fått for mye av Trecondi

Da dette legemidlet gis av en lege, kommer du til å bli gitt riktig dose. Informer lege eller sykepleier så snart som mulig hvis du likevel tror at du har fått for mye av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkningene av treosulfanbehandling eller transplantasjonsprosedyren omfatter:

- redusert antall blodceller, som er den tilsktede effekten av legemidlet for å klargjøre deg til transplantatinfusjonen (alle pasienter: svært vanlig)
- infeksjoner forårsaket av bakterier, virus eller sopp (alle pasienter: svært vanlige)
- blokkering av en levervene (voksne: mindre vanlig; barn og ungdom: ikke kjent)
- betennelse i lungene (pneumonitt) (voksne: mindre vanlig)

Legen vil overvåke antall blodceller samt leverenzymmer regelmessig for å oppdage og behandle slike hendelser.

### Voksne

En liste over alle andre bivirkninger er satt opp nedenfor etter hvor vanlige de er.

#### **Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall hvite blodceller med feber (febril nøyotropeni)
- betennelse i slimhinner i ulike deler av kroppen, spesielt i munnen (som kan gi sår), diaré, kvalme, oppkast, mage- (buk)smerter
- tretthet
- økt blodnivå av bilirubin (et leverpigment, ofte et tegn på leverproblemer)

#### **Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- blodforgiftning (sepsis)
- allergiske reaksjoner
- nedsatt matlyst
- søvnevansker (søvnløshet)
- hodepine, svimmelhet
- forandringer og avvik i hjerterytmen (uregelmessige, for raske eller for langsomme hjerteslag)
- høyt blodtrykk, rødming
- pustevansker, neseblødning
- smerter i munnen, betennelse i magen, fordøyelsesbesvær, forstoppelse, svelgevansker
- en type utslett med flate eller hevede røde klumper på huden (makulopapulært utslett), røde flekker på huden (purpura), rødhet i huden (erytem), hånd- og fotsyndrom (prikking, nummenhet, smertefull hevelse eller rødhet på håndflater eller fotsåler), kløe, hårtap
- smerter i armer eller ben, ryggsmarter, skjelettsmerter, leddsmarter, muskelsmerter
- plutselig nedsatt nyrefunksjon, blod i urinen
- væskeansamling i kroppen som gir hevelser (ødem), feber, frysninger
- økte leverenzymmer, økt C-reaktivt protein (en markør for betennelse i kroppen), vektøkning, vekttap

#### **Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- høyt blodsukker

- forvirring
- problemer med nervene i armer eller ben med symptomer som nummenhet, redusert eller økt følsomhet, prikking, svie (perifer sensorisk nevropati)
- blåmerker, lavt blodtrykk
- væskeansamling rundt lungene (pleuraeffusjon), betennelse i svelget, betennelse eller smerter i strupehodet, hoste, hikke
- blødning i munnen, oppblåsthet, smerter i spiserøret eller magen, munntørrehet
- leverskade
- en type utslett med røde flekker og av og til lilla eller med blemmer i midten (erythema multiforme), kviser, utslett, kraftig svetting
- brystmerter, smerter

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- livstruende tilstand etter blodforgiftning (septisk sjokk)
- ulike krefttyper forårsaket av kjemoterapeutisk behandling (sekundær kreft)
- økt surhetsgrad i blodet, forstyrrelser i blodsukkerreguleringen, forstyrrelser i blodnivået av elektrolytter (salter i blodet)
- rastløshet
- hjernefunksjonsforstyrrelse (encefalopati), hjerneblødning, rastløse, gjentakende eller ufrivillige bevegelser og rask tale (ekstrapyramidale forstyrrelser), besvimelse, fornemmelse av prikking, stikking eller nummenhet (parestesi)
- tørre øyne
- hjertet pumper ikke nok blod til kroppens behov (hjertesvikt), hjerteinfarkt, væske i posen rundt hjertet (perikardeffusjon)
- blokkering av en blodåre (emboli), blødning
- smerter i svelget, redusert oksygentilførsel til vev (hypoksi), heshet
- mage-tarmblødning, betennelse i tykktarmen, betennelse i spiserøret, betennelse i endetarmsåpningen, munnsår
- leversvikt, forstørret lever, leversmerter
- rødhet i huden (generalisert erytem), betennelse i huden (dermatitt), død av hudvev, hudsår, bronsefarging av huden, tørr hud
- muskelsvakhet
- nyresvikt, betennelse i urinblæren (cystitt), smerter ved vannlating (dysuri)
- smerter eller betennelse på injeksjonsstedet, kuldefølelse
- økt blodnivå av kreatinin (et stoff som vanligvis skilles ut av nyrene i urinen), økt blodnivå av laktatdehydrogenase (et stoff som indikerer vevs- eller celleskade)

Barn og ungdom

En liste over alle andre bivirkninger er satt opp nedenfor etter hvor vanlige de er.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- betennelse i slimhinner, spesielt i munnen (med sår), diaré, kvalme, oppkast, buksmerter
- kløe
- feber

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- smerter i svelget, neseblødning
- svelgevansker, smerter i munnen
- rødhet og flassing av det meste av huden på kroppen (eksfoliativ dermatitt), en type utslett med flate eller hevede røde klumper på huden (makulopapulært utslett), utslett, rødhet i huden (erytem), smerter i huden, bronsefarging av huden, hårtap
- økte leverenzzymer, økt blodnivå av bilirubin (et leverpigment, ofte et tegn på leverproblemer)



**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- ulike krefttyper forårsaket av kjemoterapeutisk behandling (sekundær kreft)
- redusert antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)
- mindre syre enn normalt i blodet (alkalose), forstyrrelser i blodnivået av elektrolytter, redusert blodnivå av magnesium
- hodepine, fornemmelse av prikking, stikking eller nummenhet (parestesi), krampeanfoll
- blødning i øyet, tørre øyne
- væskelekkasje fra kapillærårene (små blodårer), høyt blodtrykk, lavt blodtrykk
- redusert oksygentilførsel til deler av kroppen (hypoksi)
- betennelse i tykktarmen, betennelse i endetarmsåpningen, fordøyelsesbesvær, betennelse i endetarmens slimhinne, mage-tarmsmerter, forstoppelse
- forstørret lever, leverskade
- hudsår, en type utslett med røde flekker og av og til lilla eller med blemmer i midten (erythema multiforme), elveblest, hudtilstand med væskefylte blemmer (bulløs dermatitt), kviser, hånd- og fotsyndrom (prikking, nummenhet, smertefull hevelse eller rødhet på håndflater eller fotsåler), bleieutslett med sår i området rundt endetarmsåpningen
- smerter i armer eller ben
- nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, betennelse i urinblæren (cystitt)
- rød hud på testikkelpungen
- frysninger, tretthet, smerter
- økt blodnivå av et leverenzym (gammaglutamyltransferase)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Trecondi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se informasjon nedenfor til helsepersonell.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Trecondi**

Virkestoff er treosulfan. Dette legemidlet inneholder ingen andre innholdsstoffer.

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 5 g treosulfan.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

### Hvordan Trecondi ser ut og innholdet i pakningen

Hvitt krystallinsk pulver i et hetteglass av glass med gummipropp og aluminiumslokk. Trecondi er tilgjengelig i pakninger med 1 eller 5 hetteglass (type I-glass).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: +49 4103 8006-0

Faks.: +49 4103 8006-100

E-post: contact@medac.de

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.**

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

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

Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoxiske legemidler.

Instruksjoner for rekonstituering av treosulfan:

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

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

Rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning

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

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

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

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap (2°C – 8 °C) da dette kan medføre utfelling.

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