

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 5 g treosulfan.

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

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt kristallint pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

##### *Vuxna med malign sjukdom*

Treosulfan ges i kombination med fludarabin.

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

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

##### *Vuxna med icke-malign sjukdom*

Treosulfan ges i kombination med fludarabin med eller utan tiotepa.

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

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

### Äldre

Ingen dosjustering krävs för någon undergrupp i den äldre populationen.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

### Pediatrisk population

Treosulfan ges i kombination med fludarabin, med tiotepa (intensifierad regim; FT<sub>10-14</sub>TT-regim) eller utan tiotepa (FT<sub>10-14</sub>-regim).

Följande dos och administreringsschema rekommenderas:

- Treosulfan 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag ges som intravenös infusion under två timmar, tre dagar i följd (dag -6, -5, -4) före stamcellsinfusion (dag 0). Den totala dosen av treosulfan är 30–42 g/m<sup>2</sup>;  
Dosen av treosulfan ska anpassas efter patientens kroppsytta enligt följande (se avsnitt 5.2):

Kroppsytta (m <sup>2</sup> )	Treosulfandos (g/m <sup>2</sup> )
≤ 0,5	10,0
> 0,5–1,0	12,0
> 1,0	14,0

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

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

### Administreringssätt

Treosulfan är till för intravenös användning som 2-timmarsinfusion.

### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Myelosuppression

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

Under faser med svår neutropeni (mediandurationen på neutropena perioder är 14–17,5 dagar hos vuxna och 21–24 dagar hos pediatrika patienter) är infektionsrisken förhöjd. Profylaktisk eller empirisk behandling mot infektion (bakterie-, virus- och svampinfektion) bör därför övervägas. Tillväxtfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocyter och/eller röda blodkroppar bör därför ges efter indikation.

#### Sekundära maligniteter

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

#### Mukosit

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

#### Vacciner

Samtidig användning av levande vacciner rekommenderas inte.

#### Fertilitet

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

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

#### Pediatrik population

##### *Kramper*

Det har varit isolerade rapporter om krampanfall hos spädbarn ( $\leq 4$  månaders ålder) med primära immunbristsjukdomar efter konditioneringsbehandling med treosulfan i kombination med fludarabin eller cyklofosamid. Spädbarn  $\leq 4$  månaders ålder ska därför övervakas för tecken på neurologiska

biverkningar. Även om det inte kan bevisas att treosulfan var orsaken, kan användning av klonazepam-profylax övervägas för barn under 1 år.

#### *Andningsvägar, bröstkörg och mediastinum*

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

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

#### *Blöjutslag*

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

#### Extravasation

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ingen interaktion med treosulfan har observerats vid högdos-kemoterapi.

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

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

Treosulfans effekt på fludarabins farmakokinetik är okänd.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

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

#### Graviditet

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

#### Amning

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

## Fertilitet

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

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste observerade biverkningarna (vuxna/pediatrika patienter) efter treosulfan-baserad konditionering följt av allo-HSCT är infektioner, alla typer (10,1 %/11,4 %), gastrointestinala störningar (illamående [38,0 %/30,7 %], stomatit [36,4 %/69,3 %], kräkningar [22,5 %/43,2 %], diarré [14,4 %/33,0 %], buksmärta [9,6 %/17 %]), trötthet (14,4 %/2,3 %), febril neutropeni (10,1 %/1,1 %), minskad aptit (8,0 %/0,8 %), makulopapulärt utslag (5,2 %/7,4 %), ödem (6,2 %/0 %) och öknings av alaninaminotransferas (ALT [4,9 %/9,1 %]), aspartataminotransferas (AST [4,1 %/8,0 %]) och bilirubin (17,1 %/5,7 %).

#### Vuxna

##### *Tabell över biverkningar*

Frekvensen av rapporterade biverkningar i tabellen nedan är hämtad från 5 kliniska prövningar (som inkluderar totalt 613 patienter), där treosulfan i kombination med fludarabin undersöktes som konditioneringsbehandling före allo-HSCT hos vuxna patienter. Treosulfan administrerades i dosintervallet 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsytta 3 dagar i rad.

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

<b>Systemorganklass</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3–4/frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer*</b>	<b>Vanliga</b> Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp), sepsis <sup>a</sup>  <b>Ingen känd frekvens</b> Septisk chock <sup>c</sup>	<b>Vanliga</b> Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp), sepsis <sup>a</sup>  <b>Ingen känd frekvens</b> Septisk chock <sup>c</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Behandlingsrelaterad sekundär malignitet	<b>Ingen känd frekvens</b> Behandlingsrelaterad sekundär malignitet

<b>Systemorganklass</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3–4/frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet*</b>	<b>Mycket vanliga</b> Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni	<b>Mycket vanliga</b> Myelosuppression, pancytopeni, febril neutropeni
<b>Immunsystemet*</b>	<b>Vanliga</b> Överkänslighet	
<b>Metabolism och nutrition</b>	<b>Vanliga</b> Minskad aptit  <b>Mindre vanliga</b> Nedsatt glukostolerans inklusive hyperglykemi och hypoglykemi  <b>Ingen känd frekvens</b> Acidos <sup>b</sup> ,	<b>Vanliga</b> Minskad aptit  <b>Mindre vanliga</b> Nedsatt glukostolerans inklusive hyperglykemi och hypoglykemi  <b>Ingen känd frekvens</b> Acidos <sup>b</sup> ,
<b>Psykiska störningar</b>	<b>Vanliga</b> Insomni  <b>Mindre vanliga</b> Förvirringstillstånd	<b>Ingen känd frekvens</b> Förvirringstillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<b>Vanliga</b> Huvudvärk, yrsel  <b>Mindre vanliga</b> Intrakraniell blödning, perifer sensorisk neuropati  <b>Ingen känd frekvens</b> Encefalopati, extrapyramidal störning, synkope, parestesi	<b>Mindre vanliga</b> Huvudvärk  <b>Ingen känd frekvens</b> Encefalopati, intrakraniell blödning, synkope, perifer sensorisk neuropati
<b>Ögon</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Ögontorrhet	
<b>Öron och balansorgan</b>	<b>Mindre vanliga</b> Vertigo	
<b>Hjärtat*</b>	<b>Vanliga</b> Arytmi (t.ex. förmaksflimmer, sinusarytmi)  <b>Ingen känd frekvens</b> Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, perikardiell utgjutning	<b>Mindre vanliga</b> Arytmi (t.ex. förmaksflimmer, sinusarytmi)  <b>Ingen känd frekvens</b> Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt
<b>Blodkärl</b>	<b>Vanliga</b> Hypertoni, hypotoni, rodnad  <b>Mindre vanliga</b> Hematom  <b>Ingen känd frekvens</b> Emboli	<b>Mindre vanliga</b> Hypertoni  <b>Ingen känd frekvens</b> Emboli

<b>Systemorganklass</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3–4/frekvens</b>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<p><b>Vanliga</b> Dyspné, näsblödning</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Pneumonit, vätskeutgjutning i lungsäcken, faryngeal eller laryngeal inflammation, orofaryngeal smärta, hicka</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Laryngeal smärta, hosta, dysfoni</p>	<p><b>Mindre vanliga</b> Dyspné</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Pneumonit, vätskeutgjutning i lungsäcken, faryngeal inflammation, näsblödning</p>
<b>Magtarmkanalen*</b>	<p><b>Mycket vanliga</b> Stomatit/mukosit, diarré, illamående, kräkningar</p> <p><b>Vanliga</b> Oral smärta, gastrit, dyspepsi, förstoppning, dysfagi, buksmärta, esofageal eller gastrointestinal smärta</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Blödning i munnen, uppspänd buk, muntorrhet</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Blödning i magsäcken, neutropen kolit, esofagit, anal inflammation</p>	<p><b>Vanliga</b> Stomatit/mukosit, diarré, illamående, buksmärta</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Kräkningar, oral smärta, dysfagi, esofageal eller gastrointestinal smärta</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Blödning i magsäcken eller munnen, neutropen kolit</p>
<b>Lever och gallvägar*</b>	<p><b>Mindre vanliga</b> Venös ocklusiv leversjukdom</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Hepatotoxicitet, hepatomegali</p>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Venös ocklusiv leversjukdom, hepatotoxicitet</p>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<p><b>Vanliga</b> Makulopapulärt utslag, purpura, erytem, palmar-plantar erythrodysestesi, pruritus, alopeci</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Erytema multiforme, akneiform dermatit, utslag, torr hud</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Hudnekros eller -sår, dermatit, hyperpigmentering<sup>d</sup></p>	<p><b>Mindre vanliga</b> Makulopapulärt utslag</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Hudnekros, purpura, erytem</p>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<p><b>Vanliga</b> Smärta i extremitet, ryggsmärta, skelettsmärta, artralgi</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Myalgi</p>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Smärta i extremitet, skelettsmärta</p>



Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	<p><b>Vanliga</b> Akut njurskada, hematuri</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Smärta i urinvägarna</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Njursvikt, hemorragisk cystit<sup>c</sup>, dysuri</p>	<p><b>Mindre vanliga</b> Akut njurskada</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Hematuri</p>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<p><b>Mycket vanliga</b> Astentillstånd (trötthet, asteni, letargi)</p> <p><b>Vanliga</b> Ödem, pyrexia<sup>e</sup>, frossa</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Icke-kardiell bröstsmärta, smärta</p>	<p><b>Vanliga</b> Trötthet</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Icke-kardiell bröstsmärta, pyrexia<sup>e</sup></p>
<b>Undersökningar</b>	<p><b>Mycket vanliga</b> Ökat bilirubin i blodet</p> <p><b>Vanliga</b> Ökade transaminaser (ALAT/ASAT), ökat GGT, ökat C-reaktivt protein, viktnedgång, viktökning</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Ökat alkaliskt fosfat i blodet</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet</p>	<p><b>Vanliga</b> Ökat bilirubin i blodet, ökade transaminaser (ALAT/ASAT), ökat GGT</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Ökat C-reaktivt protein</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Ökat alkaliskt fosfat i blodet</p>

\* Se detaljerade avsnitt nedan

<sup>a</sup> Kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med neutropeni av grad 3 eller 4 (absolut neutrofilantal [ANC] < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l) och sepsis

<sup>b</sup> Acidos kan vara en följd av frisättning av metansulfonsyra vid treosulfanaktivering/-klyvning i plasma

<sup>c</sup> Fallrapporter (> 2) efter treosulfan-baserad konditionering inhämtade från andra källor

<sup>d</sup> Bronspigmentering

<sup>e</sup> Feber utan neutropeni, där neutropeni definieras som ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Totala infektioner

Den totala incidensen av infektioner var 10,1 % (62/613). Detta omfattar incidensen av bakterie-, virus- och svampinfektioner (50/613; 8,1 %) och av totala fall av sepsis (12/613; 2 %). Den vanligaste infektionstypen var lunginfektion (10/62 [16,1 %]). Patogener inkluderade bakterier (t.ex. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (t.ex. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) samt svamp (t.ex. candida). Totala fall av sepsis omfattar sepsis (9/613; 1,5 %), sepsis på grund av stafylokokker (2/613; 0,3 %) och sepsis på grund av enterokocker (1/613; 0,2 %). Infektionsfrekvensen var lägst hos patienter som fick en doseringsregim på 10 g/m<sup>2</sup> treosulfan dagligen, från dag -4 till -2 (8,1 %).

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

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

### Blodet och lymfsystemet

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

Mediandurationen (25/75-percentiler) av neutropeni var 14 (12, 20) dagar med treosulfandosen 10 g/m<sup>2</sup> och 17,5 (14, 21) dagar med treosulfandosen 14 g/m<sup>2</sup>.

### Hjärtat

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

### Magtarmkanalen

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

### Lever och gallvägar

Den totala incidensen av venös ocklusiv leversjukdom (VOD) var 0,8 % (5/613). VOD förekom bara med doseringsregimen 14 g/m<sup>2</sup>/dag. Inga av dessa fall var dödliga eller livshotande.

### Pediatrisk population

#### *Tabell över biverkningar*

Biverkningarna i tabellen nedan är hämtade från två kliniska prövningar (med totalt 88 patienter; medianålder 8 år [intervall 0–17 år]) där treosulfan kombinerat med fludarabin (och vanligen med tillägg av tiotepa) gavs som konditioneringsbehandling före allo-HSCT hos pediatrika patienter med maligna eller icke-maligna sjukdomar. Treosulfan administrerades i dosintervallet 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsytta tre dagar i rad.

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

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp)	Vanliga Infektioner (orsakade av bakterier, virus eller svamp)

<b>Systemorganklass</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3–4/frekvens</b>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Behandlingsrelaterad sekundär malignitet <sup>a</sup>	<b>Ingen känd frekvens</b> Behandlingsrelaterad sekundär malignitet <sup>a</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet*</b>	<b>Mycket vanliga</b> Myelosuppression, pancytopeni  <b>Ingen känd frekvens</b> Febril neutropeni	<b>Mycket vanliga</b> Myelosuppression, pancytopeni  <b>Ingen känd frekvens</b> Febril neutropeni
<b>Metabolism och nutrition</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Alkalos, störningar i elektrolytbalansen, hypomagnesemi	<b>Ingen känd frekvens</b> Alkalos
<b>Centrala och perifera nervsystemet*</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Huvudvärk, parestesi, krampanfall	<b>Ingen känd frekvens</b> Parestesi
<b>Ögon</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Konjunktival blödning, ögontorrhet	
<b>Blodkärl</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Kapillärläckagesyndrom, hypertoni, hypotoni	<b>Ingen känd frekvens</b> Kapillärläckagesyndrom, hypertoni, hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<b>Vanliga</b> Orofaryngeal smärta, näsblödning  <b>Ingen känd frekvens</b> Hypoxi	<b>Ingen känd frekvens</b> Hypoxi
<b>Magtarmkanalen*</b>	<b>Mycket vanliga</b> Stomatit/mukositis, diarré, illamående, kräkningar, buksmärta  <b>Vanliga</b> Dysfagi, oral smärta  <b>Ingen känd frekvens</b> Neutropen kolit, anal inflammation, dyspepsi, proktit, gastrointestinal smärta, förstoppning	<b>Mycket vanliga</b> Stomatit/mukositis, illamående  <b>Vanliga</b> Dysfagi, diarré, kräkningar, buksmärta  <b>Ingen känd frekvens</b> Neutropen kolit
<b>Lever och gallvägar</b>	<b>Ingen känd frekvens</b> Venös ocklusiv leversjukdom, hepatomegali, hepatotoxicitet	<b>Ingen känd frekvens</b> Venös ocklusiv leversjukdom

Systemorganklass	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<p><b>Mycket vanliga</b> Klåda</p> <p><b>Vanliga</b> Exfoliativ dermatit, makulopapulärt utslag, utslag, erytem, smärta i huden, hyperpigmentering av huden<sup>b</sup>, alopeci</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Hudsår, erytema multiforme, nässelfeber, bullös dermatit, akneiform dermatit, palmarplantar erytrodysestesi, blöjutslag<sup>a</sup></p>	<p><b>Vanliga</b> Exfoliativ dermatit, makulopapulärt utslag, erytem</p>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Smärta i extremiteter</p>	
<b>Njurar och urinvägar</b>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Akut njurskada, njursvikt, icke-infektiös cystit</p>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Akut njurskada, njursvikt</p>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<p><b>Ingen känd frekvens</b> Erytem på skrotum</p>	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<p><b>Mycket vanliga</b> Pyrexia<sup>c</sup></p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Frossa, trötthet, smärta</p>	
<b>Undersökningar</b>	<p><b>Vanliga</b> Ökade transaminaser (ALAT/ASAT), ökat bilirubin</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Ökat GGT</p>	<p><b>Vanliga</b> Ökat bilirubin</p> <p><b>Mindre vanliga</b> Ökade transaminaser (ALAT/ASAT)</p> <p><b>Ingen känd frekvens</b> Ökat GGT</p>

\* Se detaljerade avsnitt nedan

<sup>a</sup> Fallbeskrivningar (> 1) efter treosulfan-baserad konditionering inhämtade från andra källor

<sup>b</sup> Bronspigmentering

<sup>c</sup> Feber utan neutropeni, där neutropeni definieras som ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Infektioner

Den totala incidensen av infektioner hos 88 pediatrika patienter var 11,4 % (10/88) och motsvarar därmed vad som observerats hos vuxna. Frekvensen var högre i den pediatrika åldersgruppen 12-17 år (6/35 [17,1 %]) jämfört med yngre barn (4/53 [7,5 %]).

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

Fem fall av sekundär malignitet (myelodysplastiskt syndrom, akut lymfoblastisk leukemi, Ewings sarkom) rapporterades av andra prövare efter treosulfan-baserad konditioneringsbehandling. Alla fem

pediatriska patienter fick allo-HSCT för primär immunbristsjukdomar, det vill säga sjukdomar, som i sig, medför ökad risk för neoplasier.

#### Blodet och lymfsystemet

Mediandurationen (25/75-percentiler) av neutropeni var 21 (16, 26) dagar hos pediatriska patienter med maligna sjukdomar och 24 (17, 26) dagar hos patienter med icke-maligna sjukdomar.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall i samband med encefalit rapporterades hos 1 av 88 pediatriska patienter. Från en prövarinitierad studie hos barn med primära immunbristsjukdomar rapporterades fyra förekomster av krampanfall som inträffade efter andra treosulfan-baserade konditioneringsregimer (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

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

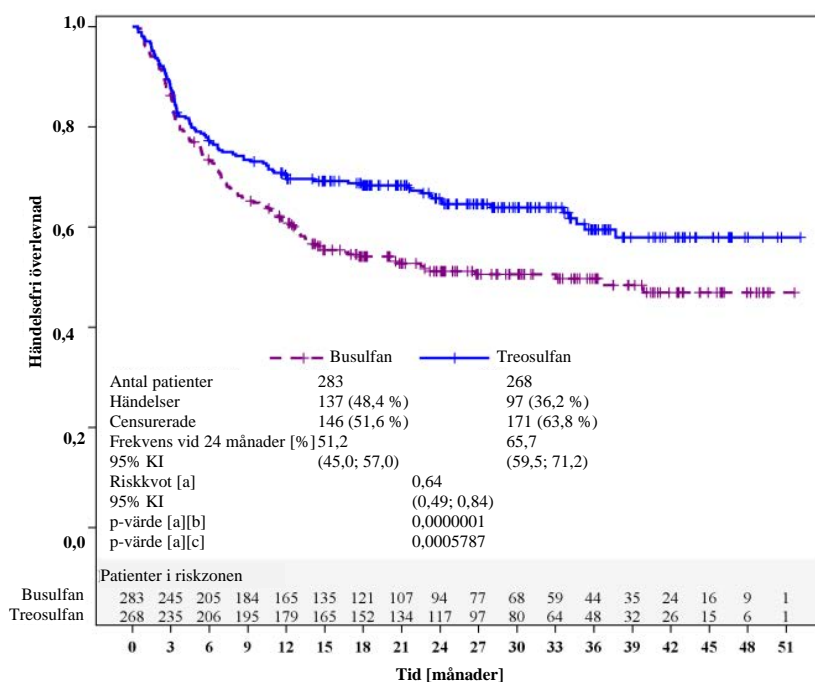
#### Klinisk effekt och säkerhet

I den pivotala fas III-prövningen deltog vuxna patienter med akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) och till följd av högre ålder ( $\geq 50$  år) eller komorbiditet (en poäng på  $> 2$  på komorbiditetsindex, en ökad risk för standardmässig konditioneringsbehandling för

hematopoetisk stamcellstransplantation [HCT-CI]). De randomiserades till att få en konditioneringsregim med  $3 \times 10 \text{ g/m}^2$  treosulfan kombinerat med fludarabin (FT<sub>10</sub>; n = 268) eller en regim av intravenös busulfan (totaldos 6,4 mg/kg) kombinerat med fludarabin (FB2; n = 283), följt av allo-HSCT. 64 % av patienterna hade AML och 36 % MDS. Medianåldern för patienterna var 60 år (i intervallet 31–70 år); 25 % av patienterna var äldre än 65 år.

Det primära effektmåttet för denna studie var händelsefri överlevnad efter 2 år. Händelser definierades som sjukdomsrecidiv, transplantatsvikt eller dödsfall (det som inträffade först). Non-inferiority för FT<sub>10</sub> jämfört med referensen FB2 blev statistiskt bevisad. P-värdet 0,0005787 tyder på överlägsenhet (superiority) för treosulfan jämfört med busulfan (figur 1).

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



<sup>a</sup> Justerad för donatortyp som faktor och riskgrupp och provningsställe som strata med hjälp av Cox regressionsmodell.

<sup>b</sup> För testning av non-inferiority för treosulfan jämfört med busulfan.

<sup>c</sup> För testning av inferiority för treosulfan jämfört med busulfan.

Analyser av EFS efter 2 år för olika fördefinierade undergrupper (donatortyp, riskgrupp, sjukdom, åldersgrupp, HCT-CI-poäng, remissionsstatus vid studieinklusion och olika kombinationer av dessa parametrar) var alltid till fördel för treosulfanregimen (riskkvot [HR] för FT<sub>10</sub> jämfört med FB2 < 1), med bara ett undantag (riskgrupp II för patienter med MRD (matched related donor); HR 1,18 [95 % KI 0,61, 2,26]).

Ytterligare resultat visas i tabell 1.

Tabell 1: Behandlingsresultat efter 24 månader (full analysuppsättning)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Risikkvot <sup>b</sup> (95 % KI)	P-värde <sup>b</sup>
Antal patienter	268	283		
Total överlevnad <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Kumulativ incidens av recidiv/progression; % (95 % KI)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Kumulativ incidens av transplantationsrelaterad mortalitet; % (95 % KI)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

<sup>a</sup> Baserat på Kaplan-Meier-estimat; <sup>b</sup> justerat efter donatortyp, riskgrupp och provningsställe genom användning av Cox regressionsmodell

Resultat för GvHD visas i tabell 2.

Tabell 2: Kumulativ incidens av GvHD (full analysuppsättning)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	P-värde
Antal patienter	268	283	
Akut GvHD, alla grader; % (95 % KI)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Akut GvHD, grad III/IV; % (95 % KI)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Kronisk GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Omfattande kronisk GvHD <sup>a</sup> ; % (95 % KI)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750

<sup>a</sup> Upp till 2 år efter allo-HSCT

Det finns begränsat med information tillgänglig angående treosulfanbaserad konditionering (FT<sub>14</sub>-regim ± tiotepa; se avsnitt 4.2) för vuxna patienter med icke-maligna sjukdomar (NMD). De primära indikationerna för allo-HSCT med treosulfankonditionering hos vuxna NMD-patienter är hemoglobinopatier (t.ex. sicklecellsjukdom, thalassemia major [TM]), primär immunbrist, hemofagocytisk sjukdom, immundysregleringssjukdom och benmärgssvikt.

I en studie behandlades 31 NMD-patienter med FT<sub>14</sub>-regimen plus anti-tymocytglobulin. Åldern på patienterna varierade mellan 0,4 och 30,5 år, och 29 % hade HCT-CI-poäng > 2. Normal blodcellsbildning kom igång ("engrafted") hos alla patienter, med en mediantid till återhämtning till högre nivåer ("engraftment") av neutrofiler på 21 (intervall, 12–46) dagar. Tvåårig projekterad total överlevnad var 90 %. Kompletta sjukdomssvar observerades hos 28 patienter (90 %), uppmätt med kliniska symtom och laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk grupp behandlade 60 TM-patienter (åldersintervall 1–37 år; inklusive 12 vuxna) med regimen FT<sub>14</sub> plus tiotepa. Engraftment kom igång hos alla patienter utom en, som avled dag +11; mediantiden till återhämtning av neutrofiler och trombocyter var 20 dagar. Med en medianuppföljningstid på 36 månader (intervall, 4–73), var sannolikheten för 5-årig överlevnad 93 % (95 % KI 83-97 %). Ingen skillnad i utfallet observerades mellan barn och vuxna (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

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

## Pediatriisk population

Effekten och säkerheten för treosulfan-baserad konditioneringsbehandling utvärderades hos 70 patienter med akut lymfoblastisk leukemi (ALL), AML, MDS eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) som fick en konditioneringsregim med treosulfan och fludarabin med (n = 65) eller utan (n = 5) tiotepa (se avsnitt 4.2). Totalt 37 patienter (52,9 %) var yngre än 12 år.

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

Den totala överlevnaden efter 12 månader var 91,4 % (90 % KI 83,9–95,5 %). Totalt 7 av de 70 patienterna dog (10,0 %); 2 patienter på grund av recidiv/progression, 3 patienter på grund av transplantatrelaterade orsaker och ytterligare 2 patienter av andra orsaker. Frånvaron av transplantatrelaterad mortalitet fram till dag +100 efter HSCT (primärt effektmått) var 98,6% (90 % KI 93,4–99,7 %) eftersom en av de 70 patienterna dog av en transplantations-/behandlingsrelaterad orsak före dag +100 efter HSCT. Den transplantatrelaterade mortaliteten efter 12 månader var 2,9 % (90 % KI 0,9–8,9 %). 11 patienter fick recidiv/progression. Den kumulativa incidensen av recidiv/progression var 15,7 % (90 % KI 8,6–22,9 %) månad +12.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för treosulfan-baserad konditioneringsbehandling hos pediatrika patienter med icke-maligna sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

### Absorption

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

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

### Eliminering

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



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

### Linjäritet/icke- linjäritet

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

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

### Pediatrik population

Konventionell dosberäkning som bara baseras på kroppsytan ger en signifikant högre exponering (AUC) för mindre barn och spädbarn med liten kroppsytan jämfört med ungdomar och vuxna. Därför måste doseringen av treosulfan hos pediatrika patienter anpassas beroende på kroppsytan (se avsnitt 4.2).

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för treosulfan var jämförbar för olika åldersgrupper och låg mellan 1,3 och 1,6 timmar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

### Juvenila djurstudier

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### 6.3 Hållbarhet

#### Oppnad injektionsflaska

5 år

#### Rekonstituerad infusionsvätska, lösning

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

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

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

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

#### Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

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

Trecondi är tillgängligt i förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska medel.

Anvisningar för rekonstitution av treosulfan:

1. Treosulfan rekonstitueras i originalbehållaren av glas. Rekonstituerade lösningar av treosulfan kan kombineras i en större injektionsflaska av glas, PVC-påse eller PE-påse.
2. För att undvika problem med löslighet ska lösningsmedlet, 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %), värmas till 25 °C–30 °C (inte högre), till exempel genom vattenbad.

3. Avlägsna treosulfanpulvret noggrant från insidan av injektionsflaskan genom att skaka den. Denna procedur är väldigt viktig eftersom fuktat pulver som fastnar på ytan leder till kakkbildning. Om det händer ska injektionsflaskan skakas kraftigt så att kakan löses upp.
4. Rekonstituera varje injektionsflaska med Trecondi som innehåller 1 g treosulfan i 20 ml förvärmad (maximalt 30 °C) 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) genom skakning. Rekonstituera varje injektionsflaska med Trecondi som innehåller 5 g treosulfan i 100 ml förvärmad (maximalt 30 °C) 4,5 mg/ml natriumkloridlösning (0,45 %) genom skakning.

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

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

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts  
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning  
Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning  
treosulfan

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1 g treosulfan.  
1 injektionsflaska innehåller 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution innehåller 1 ml lösning 50 mg treosulfan.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

1 g

5 g

1 injektionsflaska

5 injektionsflaskor

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter rekonstitution.  
Läs bipacksedeln före användning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Riktlinjer för säker destruktion av antineoplastiska medel ska följas.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### Etikett på injektionsflaskan

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning  
Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning  
treosulfan

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1 g treosulfan.  
1 injektionsflaska innehåller 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution innehåller 1 ml lösning 50 mg treosulfan.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

1 g  
5 g

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter rekonstitution.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

**Trecondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning**

**Trecondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning**

treosulfan

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Trecondi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Trecondi
3. Hur Trecondi används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trecondi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Trecondi är och vad det används för**

Trecondi innehåller den aktiva substansen treosulfan, som hör till en läkemedelsgrupp som kallas alkylerande medel.

Treosulfan används för att förbereda patienter för benmärgstransplantation (hematopoetisk stamcellstransplantation). Treosulfan förstör benmärgscellerna och möjliggör transplantation av nya benmärgsceller, så att kroppen kan tillverka friska blodkroppar.

Trecondi används som **behandling före blodstamcellstransplantation** hos vuxna med cancer och andra sjukdomar (icke-maligna sjukdomar) och hos ungdomar och barn över en månads ålder med cancer.

### **2. Vad du behöver veta innan du ges Trecondi**

**Använd inte Trecondi:**

- om du är allergisk mot treosulfan
- om du har en aktiv okontrollerad infektion
- om du har en svår hjärt-, lung-, lever- eller njursjukdom
- om du har ärftlig DNA-reparationsbrist, som är ett tillstånd som minskar förmågan att reparera DNA (som innehåller din genetiska information)
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

### **Varningar och försiktighet**

Trecondi är ett celldödande (cytotoxiskt) läkemedel som används för att minska antalet blodkroppar. Vid rekommenderad dos är detta den önskade effekten. Blodprover kommer att tas regelbundet under behandlingen för att kontrollera att antalet blodkroppar inte blir för lågt.

För att förhindra och behandla infektioner kommer du att få läkemedel, såsom antibiotika, svampläkemedel och virushämmande läkemedel.

Trecondi kan öka risken för att få en annan cancerform i framtiden.

Eftersom inflammation i munslemhinnan är en vanlig biverkning av detta läkemedel, ska du vara noggrann med din munhygien. I förebyggande syfte rekommenderas användning av munsköljmedel (t.ex. med barriärskyddande eller bakteriedödande effekt) eller is i munhålan (minskar blodflödet till munslemhinnan och minskar mängden treosulfan som når cellerna).

Du får inte vaccineras med levande vaccin (viss typ av vaccin) under behandling med treosulfan.

Trecondi kan ge klimakterieliknande symtom (uteblivna menstruationer).

### **Barn och ungdomar**

I mycket sällsynta fall kan krampanfall förekomma hos spädbarn under 4 månaders ålder. Barn under 1 år kan få allvarligare biverkningar som påverkar andningen, jämfört med äldre barn. Ditt barn kommer att övervakas för tecken på biverkningar som påverkar nerverna och andningsproblem.

Blöjutslag med sår i området runt ändtarmsöppningen kan förekomma hos spädbarn, små barn och blöjbarn eftersom treosulfan som utsöndras i urinen kan skada huden. Därför ska man byta blöja på barnet ofta under 6–8 timmar efter varje dos av detta läkemedel.

Det finns inte tillräckligt med information om användning av treosulfan hos barn som är yngre än 1 månad.

### **Andra läkemedel och Trecondi**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Du får inte bli gravid under behandlingen med detta läkemedel och upp till 6 månader efter behandlingen. Använd ett effektivt preventivmedel när antingen du eller din partner får detta läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska sluta amma innan du påbörjar behandling med detta läkemedel.

Om du är man och behandlas med detta läkemedel får du inte göra en kvinna gravid under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen.

Detta läkemedel kan göra dig infertil och det är inte säkert att du kan bli gravid efter behandling med det. Om du är bekymrad över din förmåga att kunna få barn, ska du diskutera detta med läkaren före behandlingen. Män bör fråga om det finns möjlighet att spara sperma innan behandlingen påbörjas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan orsaka illamående, kräkningar och yrsel, som kan försämra förmågan att köra motorfordon och använda maskiner. Om du drabbas av dessa symtom ska du inte köra motorfordon eller använda maskiner.

## **3. Hur Trecondi används**

### **Användning för vuxna**

Detta läkemedel används i kombination med läkemedlet fludarabin.

Rekommenderad dos är 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsyta (beräknas utifrån längd och kroppsvikt).

### **Användning för barn och ungdomar**

Detta läkemedel används i kombination med läkemedlet fludarabin och i de flesta fall även med läkemedlet tiotepa. Rekommenderad dos är 10–14 g/m<sup>2</sup> kroppsytta.

### **Hur Trecondi ges**

Du kommer att få detta läkemedel av din läkare. Det ges genom dropp (infusion) i en ven under loppet av 2 timmar i 3 dagar före blodstamcellsinfusionen.

### **Om du har getts för stor mängd av Trecondi**

Eftersom detta läkemedel ges av läkare kommer du att få rätt dos. Om du ändå tror att du har fått mer av detta läkemedel än du borde ska du berätta det för läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

De allvarligaste biverkningarna av treosulfanbehandling eller stamcellstransplantation är:

- minskat antal blodkroppar, vilket är den avsedda effekten av läkemedlet för att förbereda dig för transplantationsinfusionen (alla patienter: mycket vanligt)
- infektioner som orsakas av bakterier, virus och svamp (vuxna: vanligt; barn och ungdomar: mycket vanligt)
- blockering av en ven som går till levern (vuxna: mindre vanligt; barn och ungdomar: har rapporterats)
- lunginflammation (pneumonit) (vuxna: mindre vanligt)

Läkaren kommer att kontrollera dina blodvärden och leverenzymmer för att upptäcka och behandla dessa biverkningar.

### Vuxna

Nedan listas alla övriga biverkningar efter hur vanliga de är.

#### **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)
- inflammation i slemhinnan i olika delar av kroppen, särskilt i munnen (vilket kan orsaka sår), diarré, illamående, kräkningar
- trötthet
- ökad nivå av bilirubin (ett färgämne i levern som ofta är ett tecken på leverproblem) i blodet

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blodförgiftning (sepsis)
- allergiska reaktioner
- minskad aptit
- sömnproblem (insomni)
- huvudvärk, yrsel
- förändringar och avvikelser i hjärtrytmen (hjärtslagen är oregelbundna, för snabba eller för långsamma)
- högt eller lågt blodtryck, rodnad
- andningssvårigheter, näsblod
- smärta i munnen, inflammation i magen, magbesvär, magont, förstoppning, sväljningssvårigheter, smärta i matstrupen eller magen

- en typ av utslag med platta eller upphöjda röda knölar på huden (makulopapulärt utslag), röda prickar på huden (purpura), hudrodnad (erytem), hand-fotsyndrom (handflatorna eller fotsulorna får stickningar, domningar, blir svullna och gör ont, eller blir röda), klåda, håravfall
- smärta i armar eller ben, ryggsmärta, skelettsmärta, ledsmärta
- plötsligt försämrad njurfunktion, blod i urinen
- vätskeansamling i kroppen som orsakar svullnad (ödem), feber, frossa
- ökning av leverenzymmer, ökning av C-reaktivt protein (en inflammationsmarkör i kroppen), viktökning, viktminskning

#### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- onormal blodsockernivå inklusive högt eller lågt blodsockervärde
- förvirring
- hjärnblödning, problem i nerverna i armar och ben med symtom som domningar, minskad eller ökad känslighet, stickningar, brännande smärta (perifer sensorisk neuropati)
- karusellkänsla
- blåmärken
- vätska runt lungorna, inflammation i svalget, inflammation eller smärta i struphuvudet, hicka
- blödning i munnen, en känsla av uppblåsthet, muntorrhet
- en typ av utslag med röda prickar och ibland med områden som kan vara lila eller ha blåsor i mitten (erytema multiforme), akne, utslag, torr hud
- muskelsmärta
- smärta i urinvägarna
- bröstsmärta som inte beror på hjärtbesvär, smärta
- ökad nivå av alkaliskt fosfat i blodet (läkaren gör kontroller för att upptäcka detta)

#### **Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- livshotande tillstånd i samband med blodförgiftning (septisk chock)
- annan cancer som orsakas av kemoterapi (sekundär malignitet)
- ökad surhetsgrad i blodet
- onormal hjärnfunktion (encefalopati); rastlösa, upprepade eller ofrivilliga rörelser och snabbt tal (extrapyramidal störning); svimning; en krypande, stickande eller domnande känsla (parestesi)
- ögontorrhet
- hjärtat pumpar inte tillräckligt med blod för kroppens behov (hjärtsvikt), hjärtattack, vätska i hjärtsäcken
- blodpropp
- halsont, heshet, hosta
- blödning i magtarmkanalen, inflammation i tjocktarmen, inflammation i matstrupen, inflammation i ändtarmsöppningen
- leverskada orsakad av läkemedel, förstörd lever
- hudinflammation (dermatit), död hudvävnad, hudsår, bronsfärgad hud
- njursvikt, inflammation i urinblåsan med blödning (hemorragisk cystit), smärta när du kissar
- ökad nivå av laktatdehydrogenas (en substans som tyder på vävnads- eller cellskada) i blodet

#### Barn och ungdomar

Nedan listas alla övriga biverkningar efter hur vanliga de är.

#### **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- inflammation i slemhinnor, särskilt i munnen (med sår), diarré, illamående, kräkningar, magsmärta
- klåda
- feber

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- halsont, näsblod



- sväljningssvårigheter, smärta i munnen
- rodnad och fjällning av stor del av huden på kroppen (exfoliativ dermatit), en typ av utslag med platta eller upphöjda röda knölar på huden (makulopapulärt utslag), utslag, hudrodnad, hudsmärta, bronsfärgad hud, håravfall
- ökning av leverenzym, ökad nivå av bilirubin (ett färgämne i levern som ofta är ett tecken på leverproblem) i blodet

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- annan cancer som orsakas av kemoterapi (sekundär malignitet)
- minskat antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)
- mindre syra än normalt i blodet (alkalos), onormal nivå av elektrolyter i blodet, minskad nivå av magnesium i blodet
- huvudvärk; en krypande, stickande eller domnande känsla (parestesi); krampanfall
- ögonblödning, ögontorrhet
- vätskeläckage från kapillärerna (små blodkärl), högt blodtryck, lågt blodtryck
- minskad syretillförsel till delar av kroppen (hypoxi)
- inflammation i tjocktarmen, inflammation i ändtarmsöppningen, magbesvär, inflammation i ändtarmslemhinnan, smärta i magtarmkanalen, förstoppning
- förstörd lever, leverskada
- hudsår, en typ av utslag med röda prickar och ibland med områden som kan vara lila eller ha blåsor i mitten (erytema multiforme), nässelutslag, ett hudtillstånd med vätskefyllda blåsor (bullös dermatit), akne, hand-fotsyndrom (handflatorna eller fotsulorna får stickningar, domningar, blir svullna och gör ont, eller blir röda), blöjutslag med sår i området runt ändtarmsöppningen
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion, njursvikt, inflammation i urinblåsan (cystit)
- hudrodnad på pungen
- frossa, trötthet, smärta
- ökad nivå av ett leverenzym (gammaglutamyltransferas) i blodet

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Trecondi ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnittet nedan för hälso- och sjukvårdspersonal.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är treosulfan. Detta läkemedel har inga andra innehållsämnen.

#### Treondi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska innehåller 1 g treosulfan.

#### Treondi 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska innehåller 5 g treosulfan.

Efter rekonstitution innehåller 1 ml av lösningen 50 mg treosulfan.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vitt kristallint pulver i en glasinjektionsflaska med gummipropp och aluminiumlock.

Treondi är tillgängligt i förpackningar som innehåller 1 eller 5 injektionsflaskor (typ I-glas).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-post: contact@medac.de

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

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

Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska medel.

Anvisningar för rekonstitution av treosulfan:

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

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

#### Rekonstituerad infusionsvätska, lösning

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

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

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte rekonstitutionsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstider och förvaringsvillkor under användning.

Förvara inte den rekonstituerade lösningen i kylskåp (2 °C–8 °C) eftersom det kan orsaka utfällning.

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