

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn

Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 1 g af treósúlfani.

Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 5 g af treósúlfani.

Eftir blöndun samkvæmt kafla 6.6, inniheldur 1 ml af innrennslislyfi, lausn 50 mg af treósúlfani.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvítt kristallað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Treósúlfan í samsettri meðferð með flúdarabíni er ætlað sem hluti af undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna (alloHSCT) hjá fullorðnum sjúklingum og hjá börnum eldri en eins mánaðar með illkynja og góðkynja sjúkdóma.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af undirbúningsmeðferð og eftirfarandi ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna skal hafa umsjón með gjöf treósúlfans.

#### Skammtar

*Fullorðnir með illkynja sjúkdóm*

Treósúlfan er gefið í samsettri meðferð með flúdarabíni.

Ráðlagður skammtur og meðferðaráætlun:

- Treósúlfan 10 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með tveggja klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er þrjú daga í röð (á -4., -3., og -2. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur treósúlfans er 30 g/m<sup>2</sup>;
- Flúdarabín 30 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með 0,5 klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er fimm daga í röð (á -6., -5., -4., -3. og -2. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur flúdarabíns er 150 mg/m<sup>2</sup>;
- Gefa skal treósúlfan á undan flúdarabíni á -4., -3. og -2. degi (FT<sub>10</sub> meðferðaráform).

*Fullorðnir með góðkynja sjúkdóm*

Treósúlfan er gefið í samsettri meðferð með flúdarabíni með eða án thiodepa.

Ráðlagður skammtur og meðferðaráætlun:

- Treósúlfan 14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með tveggja klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er þrjá daga í röð (á -6, -5 og -4. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur af treósúlfani er 42 g/m<sup>2</sup>;
- Flúdarabín 30 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með 0,5 klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er fimm daga í röð (á -7., -6., -5., -4., og -3. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur flúdarabíns er 150 mg/m<sup>2</sup>;
- Gefa skal treósúlfan á undan flúdarabíni á -6., -5. og -4. degi (FT<sub>14</sub> meðferðaráform).
- Thiotepa 5 mg/kg tvisvar á sólarhring, gefið í tveimur innrennslisgjöfum í bláæð á 2-4 klukkustundum á -2. degi fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0).

### Sérstakir sjúklingahópar

*Börn eldri en 1 mánaðar*

Treósúlfan er gefið í samsettri meðferð með flúdarabíni, með thiotepa (meðferðaráform með auknum styrkleika; FT<sub>10-14</sub>TT meðferðaráform) eða án thiotepa (FT<sub>10-14</sub> meðferðaráform).

Ráðlagður skammtur og meðferðaráætlun:

- Treósúlfan 10-14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með tveggja klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er þrjá daga í röð (á -6, -5 og -4. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur treósúlfans er 30-42 g/m<sup>2</sup>;
- Aðlaga skal skammt treósúlfans að líkamsyfirborði sjúklings á eftirfarandi hátt (sjá kafla 5.2):

Líkamsyfirborð (m <sup>2</sup> )	Treósúlfan skammtur (g/m <sup>2</sup> )
< 0,4	10,0
≥ 0,4 til < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Flúdarabín 30 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á sólarhring með 0,5 klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er fimm daga í röð (á -7., -6., -5., -4. og -3. degi) fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0). Heildarskammtur flúdarabíns er 150 mg/m<sup>2</sup>;
- Gefa skal treósúlfan á undan flúdarabíni;
- Thiotepa (meðferðaráform með auknum styrkleika 5 mg/kg tvisvar á sólarhring), gefið í tveimur innrennslisgjöfum í bláæð á 2-4 klukkustundum á -2. degi fyrir innrennslisgjöf stofnfrumna (dagur 0).

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun treósúlfans hjá börnum yngri en 1 mánaðar.

### *Aldraðir*

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá neinum undirhópi aldraðra.

### *Skert starfsemi nýrna og lifrar*

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg vegna vægt eða miðlungsmikið skertrar starfsemi, en ekki má nota treósúlfan handa sjúklingum með verulega skerta starfsemi (sjá kafla 4.3).

### Lyfjagjöf

Treósúlfan er ætlað til notkunar í bláæð og skal gefið með innrennsli á tveimur klukkustundum.

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Við meðhöndlun treósúlfans skal forðast innöndun lyfsins og að það komist í snertingu við húð eða slímhúðir. Þungaðar konur mega ekki meðhöndla frumuskemmandi lyf.

Nota skal örugga aðferð til lyfjagjafar í bláæð til að forðast að lyf fari utan æðar (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu
- Virkur smitsjúkdómur sem ekki hefur verið meðhöndlaður
- Samfarandi verulega skert starfsemi hjarta, lungna, lifrar eða nýrna
- Fanconi-blóðleysi og aðrir sjúkdómar sem tengjast viðgerð á DNA-rofi.
- Meðganga (sjá kafla 4.6)
- Gjöf lifandi bóluefnis.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Mergbæling

Djúpstæð mergbæling ásamt blóðfrumnafæð er sú verkun sem sóst er eftir af treósúlfan undirbúningsmeðferð og hún á sér stað hjá öllum sjúklingum. Því er mælt með tíðu eftirliti með blóðfrumnafjölda þar til blóðmyndunarkerfið hefur náð sér aftur.

Meðan á verulegri hlutleysiskyrningafæð stendur (miðgildi tímalengdar tímabils hlutleysiskyrningafæðar er 14-17,5 dagar hjá fullorðnum og 20-22 dagar hjá börnum), er hættan á sýkingu aukin. Því skal íhuga fyrirbyggjandi notkun eða notkun sýklalyfja byggða á reynslu (gegn bakteríum, veirum og sveppum). Veita skal stuðningsmeðferð með vaxtarþáttum (G-CSF, GM-CSF), blóðflögum og/eða rauðum blóðkornum eftir þörfum.

#### Síðkomin krabbamein

Síðkomin krabbamein eru vel þekktir fylgikvillar hjá þeim sem lifa lengi eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Ekki er þekkt hve stóran þátt treósúlfan á í tilkomu þeirra. Útskýra skal mögulega hættu á síðkomnu krabbameini fyrir sjúklingnum. Samkvæmt gögnum um menn hefur treósúlfan verið skilgreint af IARC (International Agency for Research on Cancer) sem krabbameinsvaldur hjá mönnum.

#### Slímbólga

Munnslímbólga (þ.m.t. á háu stigi) er mjög algeng aukaverkun af undirbúningsmeðferð með treósúlfani sem fylgt er eftir með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna (sjá kafla 4.8). Mælt er með notkun fyrirbyggjandi meðferðar gegn slímbólgu (t.d. staðbundinna örverueyðandi lyfja, verndandi hindrun, ísmola og fullnægjandi munnhirðu).

#### Bóluefni

Ekki er mælt með samhliða notkun lifandi veiklaðra bóluefna.

#### Frjósemi

Treósúlfan getur skert frjósemi. Því er körlum sem fá meðferð með treósúlfani ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir eru á meðferð og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Einnig að leita ráðgjafar varðandi frystingu sæðis til geymslu fyrir meðferð því meðferð með treósúlfani getur hugsanlega valdið varanlegri ófrjósemi.

Bæling á eggjastokkum og tíðateppa með tíðahvarfaeinkennum er algeng hjá sjúklingum á frjósemisaldri (sjá kafla 4.6).

## Börn

### *Krampar*

Einstök tilvik krampa hafa verið tilkynnt hjá ungbörnum ( $\leq 4$  mánaða) með frumkominn ónæmisbrest, eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfani í samsettri meðferð með flúdarabíni eða cýklófosfamíði. Því skal hafa eftirlit með teikum um aukaverkanir á taugakerfi hjá ungbörnum  $\leq 4$  mánaða. Þrátt fyrir að ekki sé hægt að sanna að treósúlfan hafi verið orsök, mætti íhuga fyrirbyggjandi notkun klónazepams hjá börnum yngri en 1 árs.

### *Öndunarferi, brjósthol og miðmæti*

Marktæk tengsl voru milli aldurs og eiturverkana á öndun hjá börnum sem fengu undirbúningsmeðferð með treósúlfani.

Börn yngri en eins árs (aðallega góðkynja sjúkdómar, sérstaklega ónæmisbæling) fengu meira af III./IV. stigs eiturverkunum á öndun, hugsanlega vegna sýkinga í lungum sem voru til staðar áður en undirbúningsmeðferð hófst.

### *Húðbólga á bleyjusvæði*

Húðbólga á bleyjusvæði getur komið fyrir hjá ungum börnum vegna útskilnaðar treósúlfans í þvagini. Því skal skipta oft um bleyjur í allt að 6-8 klukkustundir eftir hverja innrennslisgjöf treósúlfans.

### Lyf utan æðar

Treósúlfan er álitid ertandi. Beita á öruggri aðferð við inngjöf í bláæð. Ef grunur leikur á að lyf hafi farið utan æðar skal grípa til almennra öryggisráðstafana. Ekki er hægt að mæla með neinum sértækum ráðstöfunum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar milliverkanir við treósúlfan komu fram við háskammta krabbameinslyfjameðferð.

Ítarlegar *in vitro* rannsóknir útilokuðu ekki fullkomlega mögulegar milliverkanir milli hárrar þéttni treósúlfans í plasma og CYP3A4, CYP2C19 eða P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefna. Lyfjahvarfalíkan byggð á lífeðlisfræðilegum þáttum spáði fyrir um væga (AUC hlutfall  $\geq 1,25$  og  $< 2$ ) til miðlungsmikla (AUC hlutfall  $\geq 2$  og  $< 5$ ) milliverkun fyrir CYP3A4, væga milliverkun fyrir CYP2C19 og hverfandi (AUC hlutfall  $< 1,25$ ) milliverkun fyrir P-gp. Því má ekki gefa lyf sem hafa þröngt meðferðarbil (t.d. dígoxín) og eru hvarfefni fyrir CYP3A4 eða CYP2C19 meðan á meðferð með treósúlfani stendur.

Með hliðsjón af heildartímasetninga meðferða og viðkomandi lyfjahvarfaeiginleikum lyfja sem notuð eru samhliða (t.d. helmingunartíma), má minnka möguleikann á milliverkun í „engin milliverkun“ (AUC hlutfall  $< 1,25$ ) ef öll lyf sem notuð eru samhliða eru gefin 2 klukkustundum fyrir eða 8 klukkustundum eftir 2 klukkustunda innrennslis treósúlfans í bláæð.

Áhrif treósúlfans á lyfjahvörf flúdarabíns eru ekki þekkt.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Bæði karlar sem stunda kynlíf og konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

## Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun treósúlfans á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota treósúlfan á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

## Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort treósúlfan skilst út í brjóstamjólk. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með treósúlfani stendur.

## Frjósemi

Treósúlfan gæti skert frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 4.4). Karlar ættu að leita ráðgjafar um möguleika á geymslu sæðis áður en meðferð hefst.

Eins og þekkt er með önnur alkýlerandi undirbúningslyf, getur treósúlfan valdið eggjastokkabælingu og tíðateppu með tíðahvarfaeinkennum hjá konum á barneignaraldri.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Treósúlfan hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líklegt er að ákveðnar aukaverkanir treósúlfans svo sem ógleði, uppköst og sundl geti haft áhrif á þessa hæfni.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Djúpstæð mergbæling/blóðfrumnafeð er sú verkun sem sóst er eftir með undirbúningsmeðferð og hún næst hjá öllum sjúklingum. Blóðfrumnafeðdi eykst venjulega aftur eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Algengustu aukaverkanirnar sem koma fyrir (hjá fullorðnum sjúklingum og börnum) eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfani og eftirfarandi ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna eru m.a. heildarsýkingar (10,1%/11,6%), meltingarfærasjúkdómar (ógleði [38,0%/26,4%], munnbólga [36,4%/66,1%], uppköst [22,5%/42,1%], niðurgangur [14,4%/33,1%], kviðverkir [9,6%/17,4%]), þreyta (14,4%/1,7%), eiturvekanir á lifur (0,3%/26,4%), hlutleysiskyrningafæð með hita (10,1%/1,7%), minnkuð matarlyst (8,0%/0,8%), dröfnuörðubrot (5,2%/7,4%), kláði (2,8%/10,7%), hármisssir (1,5%/9,9%), hiti (4,1%/13,2%), bjúgur (6,2%/0,8%), útbrot (0,7%/5,8%), aukning á alanín transamínasa (ALAT [4,9%/10,7%]), aspartat transamínasa (ASAT [4,1%/6,6%]) og bílirúbíni (17,1%/6,6%).

### Fullorðnir

#### *Tafla yfir aukaverkanir*

Tíðni skráðra aukaverkana í töflunni hér fyrir neðan er fengin úr 5 klínískum rannsóknum (sem tók til 613 sjúklinga) þar sem treósúlfan í samsettri meðferð með flúdarabíni var rannsakað sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá fullorðnum sjúklingum. Treósúlfan var gefið í skömmtum á bilinu 10-14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í 3 daga í röð.

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Allar aukaverkanir / Tíðni	3.-4. stigs aukaverkanir / Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	<b>Algengar</b> Sýkingar (bakteríur, veirur, sveppir), sýklasótt <sup>a</sup>  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Sýklasóttarlost <sup>c</sup>	<b>Algengar</b> Sýkingar (bakteríur, veirur, sveppir), sýklasótt <sup>a</sup>  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Sýklasóttarlost <sup>c</sup>
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Meðferðartengt síðkomið krabbamein	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Meðferðartengt síðkomið krabbamein
Blóð og eitlar*	<b>Mjög algengar</b> Mergbæling, blóðfrumnafæð, hlutleysiskyrningafæð með hita	<b>Mjög algengar</b> Mergbæling, blóðfrumnafæð, hlutleysiskyrningafæð með hita
Ónæmiskerfi	<b>Algengar</b> Ofnæmi	
Efnaskipti og næring	<b>Algengar</b> Minnkuð matarlyst  <b>Sjaldgæfar</b> Skert sykurþol, þ.m.t. blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóðsýring <sup>b</sup>	<b>Algengar</b> Minnkuð matarlyst  <b>Sjaldgæfar</b> Skert sykurþol, þ.m.t. blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóðsýring <sup>b</sup>
Geðræn vandamál	<b>Algengar</b> Svefnleysi  <b>Sjaldgæfar</b> Ringlunarástand	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Ringlunarástand
Taugakerfi	<b>Algengar</b> Höfuðverkur, sundl  <b>Sjaldgæfar</b> Innankúpublæðing, úttaugakvilli í skyntaugum  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Heilakvilli, utanstrýtueinkenni, yfirlið, dofi	<b>Sjaldgæfar</b> Höfuðverkur  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Heilakvilli, innankúpublæðing, yfirlið, úttaugakvilli í skyntaugum
Augu	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Augnþurrkur	
Eyru og vöfundarhús	<b>Sjaldgæfar</b> Svimi	
Hjarta*	<b>Algengar</b> Hjartsláttaróregla (t.d. gáttatif, sínus taktruflun)  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hjartastopp, hjartabilun, hjartadrep, vökvi í gollurshúsi	<b>Sjaldgæfar</b> Hjartsláttaróregla (t.d. gáttatif, sínus taktruflun)  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hjartastopp, hjartadrep

Flokkun eftir líffærum	Allar aukaverkanir / Tíðni	3.-4. stigs aukaverkanir / Tíðni
Æðar	<p><b>Algengar</b> Háþrýstingur, lágþrýstingur, andlitsroði</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Margúll</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Segarek</p>	<p><b>Sjaldgæfar</b> Háþrýstingur</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Segarek</p>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p><b>Algengar</b> Mæði, blóðnasir</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Lungnabólga, vökvi í fleiðruholi, bólga í koki eða barkakýli, verkur í munnkoki, hiksti</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Verkur í barkakýli, hósti, raddtruflun</p>	<p><b>Sjaldgæfar</b> Mæði</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Lungnabólga, vökvi í fleiðruholi, bólga í koki, blóðnasir</p>
Meltingarfæri*	<p><b>Mjög algengar</b> Munnbólga/slímbólga, niðurgangur, ógleði, uppköst</p> <p><b>Algengar</b> Munnverkur, magabólga, meltingarónot, hægðatregða, kyngingartregða, kviðverkir, verkur í vélinda eða meltingarvegi</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Blæðing í munni, þaninn kviður, munnþurrkur</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Blæðing í maga, ristilbólga með hlutleysiskyrningafæð, vélindabólga, bólga við endaparmsop</p>	<p><b>Algengar</b> Munnbólga/slímbólga, niðurgangur, ógleði, kviðverkir</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Uppköst, munnverkur, kyngingartregða, verkur í vélinda eða meltingarvegi</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Blæðing í maga eða munni, ristilbólga með hlutleysiskyrningafæð</p>
Lifur og gall*	<p><b>Sjaldgæfar</b> Bláæðateppusjúkdómur í lifur</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Eiturverkanir á lifur, lifrarstækkun</p>	<p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Bláæðateppusjúkdómur í lifur, eiturverkanir á lifur</p>
Húð og undirhúð	<p><b>Algengar</b> Dröfnuörðuútbrot, purpuri, roðapöt, handa- og fótaheilkenni, kláði, hármisur</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Regnbogaróðasótt, húðbólga sem líkist þrymlabólum, útbrot, húðþurrkur</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Drep eða sár í húð, húðbólga, oflitun húðar<sup>d</sup></p>	<p><b>Sjaldgæfar</b> Dröfnuörðuútbrot</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Drep í húð, purpuri, roði</p>



Flokkun eftir líffærum	Allar aukaverkanir / Tíðni	3.-4. stigs aukaverkanir / Tíðni
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<b>Algengar</b> Verkir í útlím, bakverkir, beinverkir, liðverkir  <b>Sjaldgæfar</b> Vöðvaverkir	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Verkir í útlím, beinverkir
<b>Nýru og þvaggæfi</b>	<b>Algengar</b> Bráð nýrnaskemmd, blóð í þvagi  <b>Sjaldgæfar</b> Verkur í þvaggærum  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Nýrnabilun, blæðandi blöðrubólga <sup>c</sup> , þvaglátstregða	<b>Sjaldgæfar</b> Bráð nýrnaskemmd  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóð í þvagi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<b>Mjög algengar</b> Þróttleysisástand (þreyta, þróttleysi, svefnhöfgi)  <b>Algengar</b> Bjúgur, hiti <sup>e</sup> , hrollur  <b>Sjaldgæfar</b> Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta, verkur	<b>Algengar</b> Þreyta  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta, hiti <sup>e</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<b>Mjög algengar</b> Bílirúbínhækkun í blóði  <b>Algengar</b> Transamínasahækkunir (ALAT/ASAT), hækkun á $\gamma$ GT, hækkun á CRP, þyngdartap, þyngdaraukning  <b>Sjaldgæfar</b> Hækkun á alkalískum fosfatasu í blóði  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hækkun laktat dehydógenasa (LDH) í blóði	<b>Algengar</b> Bílirúbínhækkun í blóði, transamínasahækkunir (ALAT/ASAT), hækkun á $\gamma$ GT  <b>Sjaldgæfar</b> Hækkun á CRP  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hækkun á alkalískum fosfatasu í blóði

\* Sjá nánar í köflum hér fyrir neðan

<sup>a</sup> Klínískt og örverufræðilega staðfest sýking ásamt 3. eða 4. stigs hlutleysiskyrningafæð (heildarfjöldi hlutleysiskyrninga [ANC] <  $1,0 \times 10^9/l$ ) og sýklasótt

<sup>b</sup> Blóðsýring gæti verið afleiðing af losun metansúlfónsýru vegna virkjunar/klofnunar treósúlfans í plasma

<sup>c</sup> Sjúkdómstilvik (> 2) eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfani, fengin frá öðrum aðilum

<sup>d</sup> Bronslitur á húð

<sup>e</sup> Hiti án hlutleysiskyrningafæðar þar sem hlutleysiskyrningafæð er skilgreind sem ANC <  $1,0 \times 10^9/l$

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Sýkingar í heild

Heildartíðni sýkinga var 10,1% (62/613). Þar með talin tíðni sýkinga af völdum baktería, sýkla og sveppa (50/613; 8,1%) og almenn blóðsýking (12/613; 2%). Algengasta tegund sýkinga var

lungnasýking (10/62 [16,1%]). Sýkingavaldar voru m.a. bakteríur (t.d. *Staphylococcus*, *Enterococcus* og *Corynebacterium*), veirur (t.d. cýtómegalóveira [CMV], Epstein-Barr veira [EBV]) sem og sveppir (t.d. candida). Almenn blóðsýking er meðal annars blóðsýking (9/613; 1,5%), blóðsýking af völdum stafýlókokka (2/613; 0,3%) og blóðsýking af völdum iðrakeðjuhnettla (1/613; 0,2%). Sýkingatíðnin var lægst hjá sjúklingum sem fengu meðferð samkvæmt skammtaáætlun sem var 10 g/m<sup>2</sup> af treósúlfani á sólarhring, frá -4. til -2. dags (8,1%).

#### Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Einn af 613 sjúklingum (0,2%) fékk síðkomið krabbamein (brjóstakrabbamein). Aðrir rannsakendur hafa tilkynnt um nokkur önnur tilvik af síðkomnu krabbameini eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfani. Eftir langtímameðferð með hefðbundnum skömmtum af treósúlfani til inntöku hjá sjúklingum með föst æxli kom brátt mergfrumuhvítblæði fyrir hjá 1,4% af 553 sjúklingum.

#### Blóð og eitlar

Blóðsjúkdómar komu fram hjá 62 af 613 fullorðnum sjúklingum (10,1%). Algengasta aukaverkunin var hlutleysiskyrningafæð með hita (10,1%). Tíðnin var skráð lægst fyrir skammtaáætlun sem var 10 g/m<sup>2</sup>/dag, á -4. til -2. degi (4,4%).

Miðgildi (25%/75% hundradsmarkna) tímalengdar hlutleysiskyrningafæðar var 14 (12, 20) dagar af 10 g/m<sup>2</sup> treósúlfanskammtinum og 17,5 (14, 21) dagar af 14 g/m<sup>2</sup> treósúlfanskammtinum.

#### Hjarta

Hjartasjúkdómar komu fram hjá 21 sjúklingum (3,4%). Algengustu aukaverkanirnar voru hjartsláttaróregla, t.d. gáttatif (1,0%), sínus hraðtaktur (0,8%), ofanslegilshraðtaktur (0,3%) og aukaslög frá sleglum (0,3%). Einangruð tilvik hjartastopps, hjartabilunar og hjartadreps komu fyrir. Tíðni hjartasjúkdóma var lægst fyrir skammtaáætlun sem var 10 g/m<sup>2</sup>/dag, á -4. til -2. degi (2,6%).

#### Meltingarfæri

Meltingarfærasjúkdómar komu fyrir hjá 379 sjúklingum (61,8%). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru ógleði (38,0%), munnbólga (36,4%), uppköst (22,5%), niðurgangur (14,4%) og kviðverkir (9,6%). Tíðni þessara aukaverkana var lægst af skammtaáætluninni sem var 10 g/m<sup>2</sup> á dag, á -4. til -2. degi (21,5%; 32,2%; 14,8%; 5,9% og 6,7% talið upp í sömu röð).

#### Lifur og gall

Heildartíðni bláæðarteppusjúkdóms í lifur var 0,8% (5/613). Bláæðarteppusjúkdómur í lifur komu eingöngu fyrir við skammtaáætlun sem var 14 g/m<sup>2</sup>/dag af treósúlfani. Engin þessara tilvika voru banvæn eða lífshættuleg.

#### Börn

##### *Tafla yfir aukaverkanir*

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í töflunni hér fyrir neðan eru fengnar úr tveimur klínískum rannsóknum (sem tóku til alls 121 sjúklingur; miðgildi aldurs var 7 ár [á bilinu 0-17 ár]) þar sem treósúlfan í samsettri meðferð með flúðarabíni (og yfirleitt með thiotepa til viðbótar) var gefið sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum með illkynja eða góðkynja sjúkdóma. Treósúlfan var gefið á skammtabilinu 10-14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í þrjá daga í röð.

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla)

tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Allar aukaverkanir / Tíðni	3.-4. stigs aukaverkanir / Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra*	<b>Mjög algengar</b> Sýkingar (bakteríur, veirur, sveppir)	<b>Algengar</b> Sýkingar (bakteríur, veirur, sveppir)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)*	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Meðferðartengt síðkomið krabbamein <sup>a</sup>	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Meðferðartengt síðkomið krabbamein <sup>a</sup>
Blóð og eitlar*	<b>Mjög algengar</b> Mergbæling, blóðfrumnafæð  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hlutleysiskyrningafæð með hita	<b>Mjög algengar</b> Mergbæling, blóðfrumnafæð  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Hlutleysiskyrningafæð með hita
Efnaskipti og næring	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóðlýting, ójafnvægi blóðsalta, blóðmagnésíumlækkun, minnkuð matarlyst	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóðlýting
Taugakerfi*	<b>Algengar</b> Höfuðverkur  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Krampar, dofi	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Dofi
Augu	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Blæðing í augnslímhúð, augnþurrkur	
Æðar	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Háræðalekaheilkenni, háþrýstingur, lágþrýstingur	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Háræðalekaheilkenni, háþrýstingur, lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<b>Algengar</b> Verkur í munnkoki, blóðnasir  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Súrefnisskortur, hósti	<b>Tíðni ekki þekkt</b> Súrefnisskortur
Meltingarfæri	<b>Mjög algengar</b> Munnbólga/slímbólga, niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir  <b>Algengar</b> Kyngingartregða, bólga við endaparmsop, munnverkur  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Ristilbólga með hlutleysiskyrningafæð, meltingarónot, endaparmsbólga, verkir í tannholdi, verkur í vélinda, hægðatregða	<b>Mjög algengar</b> Munnbólga/slímbólga  <b>Algengar</b> Kyngingartregða, niðurgangur, ógleði, uppköst  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Ristilbólga með hlutleysiskyrningafæð, kviðverkir, verkur í vélinda
Lifur og gall	<b>Mjög algengar</b> Eiturverkanir á lifur  <b>Tíðni ekki þekkt</b> Bláæðateppusjúkdómur í lifur, lifrarstækkun	

Flokkun eftir líffærum	Allar aukaverkanir / Tíðni	3.-4. stigs aukaverkanir / Tíðni
Húð og undirhúð	<p><b>Mjög algengar</b> Kláði, hármisssir</p> <p><b>Algengar</b> Húðbólga með flögnun, dröfnuörðuútbrot, útbrot, roði, ofsakláði, verkur í húð, oflitun húðar<sup>b</sup></p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Sár í húð, regnbogaroðasótt, blöðruhúðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum, handa- og fótaheilkenni, húðbólga á bleyjusvæði<sup>a</sup></p>	<p><b>Algengar</b> Húðbólga með flögnun, dröfnuörðuútbrot</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Roði</p>
Stoðkerfi og bandvefur	<p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Verkur í útlím</p>	
Nýru og þvaggfæri	<p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Bráð nýrnaskemmd, nýrnabilun, blöðrubólga án sýkingar, blóð í þvagi</p>	<p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Bráð nýrnaskemmd, nýrnabilun, blöðrubólga án sýkingar</p>
Æxlunarfæri og brjóst	<p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Pungroði, verkur í getnaðarlim</p>	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><b>Mjög algengar</b> Hiti<sup>c</sup></p> <p><b>Algengar</b> Hrollur</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Andlitsbjúgur, þreyta, verkir</p>	
Rannsóknaniðurstöður	<p><b>Mjög algengar</b> Hækkun ALAT</p> <p><b>Algengar</b> Hækkun ASAT, bílirúbínhækkun í blóði, hækkun CRP (C-reactive protein)</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> γGT hækkun</p>	<p><b>Algengar</b> Hækkun ALAT, bílirúbínhækkun í blóði</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Hækkun ASAT, γGT hækkun, hækkun CRP (C-reactive protein)</p>

\* Sjá nánar í köflum hér fyrir neðan

<sup>a</sup> Sjúkdómstilvik (> 1) eftir undirbúningsmeðferð með treósuþfani, fengin frá öðrum aðilum

<sup>b</sup> Bronslitur á húð

<sup>c</sup> Hiti án hlutleysiskyrningafæðar þar sem hlutleysiskyrningafæð er skilgreind sem ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Sýkingar

Heildartíðni sýkinga hjá 121 barni var 11,6% (14/121) og því sambærileg við það sem gerist hjá fullorðnum. Tíðnin var hærri hjá börnum í aldurshópnum 12-17 ára (6/39 [15,4%]) en hjá yngri börnum (7/59 [11,9%]).

### Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Eitt tilvik síðkominna krabbameina (heilkenni mergrangvaxtar) var tilkynnt hjá barni u.þ.b. 12 mánuðum eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfani við sigðkorna-blóðleysi. Sex tilvik síðkominna krabbameina voru tilkynnt af öðrum rannsakendum eftir undirbúningsmeðferð með treósúlfan. Fimm börn fengu ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna við frumkomnum ónæmisbresti, þ.e. sjúkdómum með aukna hættu á æxlismyndun í sjálfu sér. Þau fengu heilkenni mergrangvaxtar, brátt mergfrumuhvítblæði og Ewing sarkmein. Eitt barn með rauðkornaáts eitilfrumu- og traffraumnafjölgun (haemophagocytic lymphohistiocytosis) fékk síðkomið langvinnt mergfrumuhvítblæði.

### Blóð og eitlar

Miðgildi (25%/75% hundraðsmörk) tímalengdar hlutleysiskyrningafæðar var 22 (17, 26) dagar hjá börnum með illkynja sjúkdóma og 20 (15, 25) dagar hjá börnum með góðkynja sjúkdóma.

### Taugakerfi

Krampar í tengslum við heilabólgu af völdum sýkingar voru tilkynntir hjá einu af 121 barni. Í skýrslu um rannsókn sem gerð var að frumkvæði rannsakanda hjá börnum með frumkominn ónæmisbrest eru talin upp fimm tilvik krampa eftir aðrar undirbúningsmeðferðir með treósúlfani (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Aðaleitrunaráhrif treósúlfans eru djúpstæð beinmergseyðing og blóðfrumnafæð. Að auki geta blóðsýring, eiturverkanir á húð, ógleði, uppköst og magabólga komið fyrir. Án ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna myndi ráðlagður skammtur af treósúlfani vera ofskömmtun. Ekkert sértækt mótefni er þekkt gegn ofskömmtun treósúlfans. Hafa skal náð eftirlit með blóðmynd og veita skal öfluga stuðningsmeðferð eftir því sem læknisfræðilegar ábendingar segja til um.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, alkýlerandi lyf, ATC-flokkur: L01AB02

### Verkunarháttur

Treósúlfan er forlyf tvíverkandi (bifunctional) alkýlerandi lyfs sem hefur frumudrepandi verkun á blóðmyndandi forverafrumur. Virkni treósúlfans er vegna sjálfkrafa umbreytingar yfir í einepoxíð millistig og L-tvíepoxybútan (sjá kafla 5.2).

Epoxíðin mynduðu alkýlat kjarnsækna miðjur af deoxýríbósakjarnsýru (DNA) og geta innleitt DNA krossstengingar sem eru taldar bera ábyrgð á eyðingu stofnfrumna og æxlishefjandi verkun.

### Lyfhrif

Treósúlfan hefur breiða æxlishefjandi virkni og breiða virkni gegn hvítblæði. Sýnt var fram á þetta gegn ígræddum eitilæxlum/hvítblæði hjá músum og rottum, sarkmeinum og lifraræxlum, ósamgena ígræddum æxlum frá mönnum, vefjasýnum frá mönnum og frumulínum.

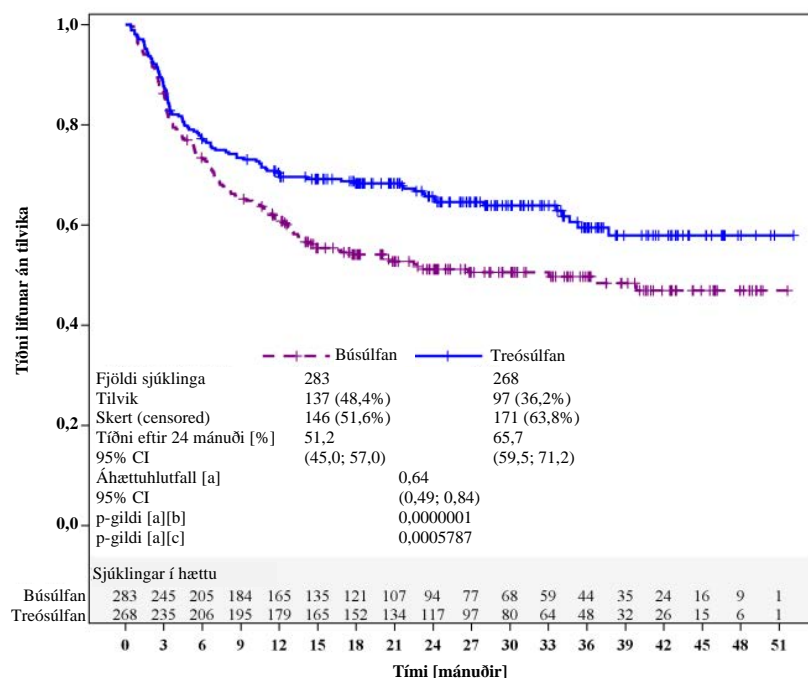
Ónæmisbælandi áhrif treósúlfans eru rakin til eitruverkana þess gegn frumkomnum og ísettum forverafrumum, T og NK frumum, minnkun á frumfjölda stofnlíffæra og starfslíffæra ónæmiskerfisins (primary and secondary lymphatic organs) og fyrirbyggjandi áhrif á „ónæmisboðefnastorminn“ sem er undanfari hýsilssóttar (GvHD) og á þátt í meingerð bláæðateppusjúkdóms í lifur.

### Verkun og öryggi

Í III. stigs lykilrannsókninni var fullorðnum sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (AML) eða mergrangvaxtarheilkenni (MDS) og aukna áhættu af hefðbundnum undirbúningsmeðferðum vegna hærri aldurs ( $\geq 50$  ár) eða fjölkvilla (gildi á fjölkvillastuðli fyrir ígræðslu blóðmyndandi frumna [HCT-CI]  $> 2$ ) slembiraðað til að fá undirbúningsmeðferð með  $3 \times 10$  g/m<sup>2</sup> af treósúlfani ásamt flúðarabíni (FT<sub>10</sub>; n = 268) eða meðferðaráætlun með bússúlfani í bláæð (heildarskammtur 6,4 mg/kg) ásamt flúðarabíni (FB2; n = 283) og eftirfarandi ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. 64% sjúklinganna voru með AML og 36% með MDS. Miðgildi aldurs sjúklinganna var 60 ár (á bilinu 31-70 ár); 25% sjúklinganna voru eldri en 65 ára.

Aðalendapunktur þessarar rannsóknar var lifun án tilvika (event-free survival [EFS]) eftir 2 ár. Tilvik voru skilgreind sem versnun sjúkdóms, græðlingsbilun eða dauði (það sem kom fyrst). Verkun FT<sub>10</sub> var ekki lakari samanborin við viðmiðunarmeðferðina FB2 og var tölfræðilega staðfest. P-gildið 0,0005787 gefur til kynna yfirburði treósúlfans í samanburði við bússúlfan (mynd 1).

Mynd 1: Kaplan-Meier mat á lifun án tilvika (greining á heildarþýði)



<sup>a</sup> Aðlagð að tegund gjafans sem þætti og áhættuhópi og setri sem lagi með notkun aðhvarfslíkans Cox.

<sup>b</sup> Til prófunar á að verkun treósúlfans væri ekki lakari í samanburði við bússúlfan.

<sup>c</sup> Til prófunar á yfirburðum treósúlfans í samanburði við bússúlfan.

Greining á lifun án tilvika eftir 2 ár fyrir mismunandi fyrirfram skilgreinda undirhópa (tegund gjafans, áhættuhópi, sjúkdómi, aldurshópi, HCT-CI gildi, hvort um sjúkdómshlé sé að ræða við inntöku í rannsóknina og ýmsar aðrar samsetningar af þessum breytum) voru alltaf treósúlfan meðferð í hag (áhættuhlutfall [HR] milli FT<sub>10</sub> og FB2  $< 1$ ), með aðeins einni undantekningu (áhættuhópur II af sjúklingum með paraðan tengdan gjafa [MRD]; HR 1,18 [95% CI 0,61; 2,26]). Nánari niðurstöður eru settar fram í töflu 1.

Tafla 1: Meðferðarniðurstöður eftir 24 mánuði (greining á heildarþýði)

Breyta	Treósúlfan	Búsúlfan	Áhættuhlutfall <sup>b</sup> (95% CI)	P-gildi <sup>b</sup>
Fjöldi sjúklinga	268	283		
Heildarlífun <sup>a</sup> ; % (95% CI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Samanlögð tíðni versunar/framgangs; % (95% CI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Samanlögð tíðni ígræðslutengdra dauðsfalla; % (95% CI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
<sup>a</sup> Byggt á Kaplan-Meier mati; <sup>b</sup> aðlagð að tegund gjafans, áhættuhópi og setri með Cox aðhvarfslíkani				

Niðurstöður fyrir hýsilssótt (GvHD) eru settar fram í töflu 2.

Tafla 2: Samanlögð tíðni hýsilssóttar (greining á heildarþýði)

Breyta	Treósúlfan	Búsúlfan	P-gildi
Fjöldi sjúklinga	268	283	
Bráð GvHD, öll stig; % (95% CI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Bráð GvHD, stig III/IV; % (95% CI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Langvinn GvHD <sup>a</sup> ; % (95% CI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Víðtæk langvinn GvHD <sup>a</sup> ; % (95% CI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
<sup>a</sup> Allt að 2 árum eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna			

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með treósúlfani (FT<sub>14</sub> meðferðaráætlun ± thiotepa; sjá kafla 4.2) hjá fullorðnum sjúklingum með sjúkdóma sem ekki eru illkynja. Aðalábendingarnar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna með treósúlfan undirbúningsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með sjúkdóma sem ekki eru illkynja, eru blóðrauðakvillar (t.d. sigðkornablóðleysi og ættgengt dvergkornablóðleysi (thalassaemia major [TM]), frumkomin ónæmisbæling, rauðkornaátssjúkdómur (hemophagocytic disorder), truflun á stjórnun ónæmiskerfisins (immune dysregulatory disorder) og beinmergsbilun).

Í einni rannsókn fékk 31 sjúklingur með sjúkdóm sem ekki var illkynja, meðferð með FT<sub>14</sub> meðferðaráætluninni plús and-hóstakirtilsfrumuglóbúlín. Aldur sjúklinganna var á bilinu 0,4 til 30,5 ár og 29% höfðu HCT-CI gildi > 2. Allir sjúklingarnir fengu ígræðslu og var miðgildi tímans fram að ígræðslu hlutleysiskyrninga 21 dagar (á bilinu 12-46 dagar) dagar. Tveggja ára áætluð heildarlífun var 90%. Fullkomin sjúkdómssvörun átti sér stað hjá 28 sjúklingum (90%), samkvæmt klínískum einkennum og rannsóknaniðurstöðum (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Ítalskur hópur veitti 60 TM sjúklingum (aldursbil 1-37 ár; þ.m.t. 12 fullorðnir) meðferð með FT<sub>14</sub> plús thiotepa meðferðaráætluninni. Allir sjúklingarnir fengu ígræðslu nema einn, sem dó á degi +11; miðgildi tímans fram að bata m.t.t. hlutleysiskyrninga og blóðflagna var 20 dagar. Eftirfylgni sem var að miðgildi 36 mánuðir (á bilinu 4-73) sýndi að líkur á 5 ára heildarlífun voru 93% (95% CI 83-97%). Enginn munur m.t.t. til árangurs sást á milli barna og fullorðinna (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Afturvirkur samanburður á meðferð með treósúlfani (n = 16) við meðferð með búsúlfani (n = 81) hjá fullorðnum sjúklingum leiddi í ljós mjög sambærilegt lífunarhlutfall (70,3 ± 15,1% samanborið við 69,3 ± 5,5%), enda þótt áhættan á bráðri hýsilssótt væri lægri í hópnemum sem fékk treósúlfan (líkindahlutfall 0,28; 95% CI 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

## Börn

Öryggi og verkun undirbúningsmeðferðar með treósúlfani var metin hjá 70 sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL), AML, MDS eða mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði hjá börnum (juvenile myelomonocytic leukaemia [JMML]) sem fengu undirbúningsmeðferð með treósúlfani og flúdarabíni með (n = 65) eða án (n = 5) thiotepa. Treósúlfan skammtur var lagaður að líkamsyfirborði sjúklings og 10, 12 eða 14 g/m<sup>2</sup> á sólarhring voru gefin með tveggja klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er þrjá daga í röð (á -6., -5. og -4. degi) fyrir innrennislsgjöf stofnfrumna (dagur 0). Alls voru 37 sjúklingar (52,9%) yngri en 12 ára.

Enginn sjúklinganna varð fyrir frumgræðlingsbilun (primary graft failure) en einn sjúklingur með brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) varð fyrir síðkominni græðlingsbilun (secondary graft failure). Tíðni algers kímruna við gjafa (donor-type chimerism) var 94,2% (90% CI 87,2-98,0%) við komu til læknis á +28. degi, 91,3% (90% CI 83,6-96,1%) við komu á +100. degi og 91,2% (90% CI 82,4-96,5%) við komu eftir 12 mánuði.

Heildarlifun eftir 24 mánuði var 85,7% (90% CI 77,1-91,2%). Á heildina litið dóu 12 af sjúklingunum 70 (17,1%), 8 sjúklingar vegna versunar/framgangs sjúkdóms og 4 sjúklingar í tengslum við ígræðsluna. Lifun án ígræðslutengdra dauðsfalla fram að +100. degi eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (aðalendapunktur) var 98,6% (90% CI 93,4-99,9%). Eitt dauðsfall af orsökum tengdum ígræðslu/meðferð koma fram fyrir +100. dag eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Dánartíðni í tengslum við ígræðsluna eftir 24 mánuði var 4,6% (90% CI 1,8-11,4%). Sextán sjúklingar fengu versnun/framgang sjúkdóms. Samanlögð tíðni versunar/framgangs sjúkdóms var 23,0% (90% CI 14,7-31,3%) í +24. mánuði.

Verkun og öryggi treósúlfans/flúdarabíns ± thiotepa undirbúningsmeðferðar var metin frekar hjá 51 sjúklingi með góðkynja sjúkdóma (frumkominn ónæmisbrest, blóðrauðakvilla, meðfæddan efnaskiptasjúkdóm og beinmergsbilunarheilkenni). Treósúlfan skammtur var lagaður að líkamsyfirborði sjúklings og 10, 12 eða 14 g/m<sup>2</sup> á sólarhring voru gefin með tveggja klukkustunda innrennsli í bláæð, sem gefið er þrjá daga í röð (á -6., -5. og -4. degi) fyrir innrennislsgjöf stofnfrumna (dagur 0). Meðferðaráform voru aðlöguð í rannsókninni með tilliti til flokkunar líkamsyfirborðs fyrir mismunandi skammta, þess vegna var 2 sjúklingum gefinn hærri skammtur samanborið við upphaflegu meðferðaráformin. Fimmtíu sjúklingar sem unnt var að meta og fengu búsúlfan/flúdarabín ± thiotepa undirbúningsmeðferðina sem var til viðmiðunar fengu hærri skammt samanborið við upphaflegu meðferðaráformin. Fimmtíu sjúklingar sem unnt var að meta og fengu undirbúningsmeðferðina sem var til viðmiðunar voru í virkum samanburðarhópi. Skammtur búsúlfans var lagaður að líkamsþyngd sjúklings og gefin voru 3,2 til 4,8 mg/kg/dag á -7., -6., -5. og -4. degi. Flestir einstaklingar í rannsókninni (84% í báðum hópnum) fengu meðferðaráform með auknum styrkleika þar sem thiotepa var gefið í 2 stökum skömmtum með 5 mg/kg/líkamsþyngd á -2. degi. Flestir sjúklingar voru á aldrinum 28 daga til 11 ára (88,2% í treósúlfan hópnum og 80% í búsúlfan hópnum). Alfa var ekki með samanburði í fjölprófunum í þessari rannsókn. Tíðni lifunar án ígræðslutengdra dauðsfalla fram að +100. degi (aðalendapunktur) var 100,0% (90% CI 94,3%-100,0%) hjá treósúlfan hópnum og 90,0% (90% CI 80,1%-96,0%) hjá búsúlfan hópnum. Heildarlifun eftir 1 ár var 96,1% (90% CI 88,0%-98,8%) með treósúlfani og 88,0% með búsúlfani (90% CI 77,9%-93,7%). Samtals urðu 2 sjúklingar (3,9%) í treósúlfan hópnum og 2 sjúklingar (4,0%) í búsúlfan hópnum fyrir frumgræðlingsbilun en 9 sjúklingar (18,4%) sem fengu undirbúningsmeðferð með treósúlfani urðu fyrir síðkominni græðlingsbilun. Tíðni algers kímruna við gjafa var sambærileg á milli hópanna.

## **5.2 Lyfjahlvörð**

Treósúlfan er forlyf sem umbreytist sjálfkrafa við lífeðlisfræðilegar aðstæður (pH 7,4; 37°C) í einepoxíð milliefni og L-tvíepoxýbútan með helmingunartíma 2,2 klukkustundir.



## Frásog

Við gjöf í bláæð næst hámarksþéttni í plasma í lok innrennslistímans. Hámarksplasmabéttni (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) hjá fullorðnum sjúklingum eftir gjöf 10, 12 eða 14 g/m<sup>2</sup> af treósúlfani með 2-klukkustunda innrennislisgjöf í bláæð var 306  $\pm$  94  $\mu$ g/ml, 461  $\pm$  102  $\mu$ g/ml og 494  $\pm$  126  $\mu$ g/ml, talið upp í sömu röð.

## Dreifing

Treósúlfan dreifist hratt um líkamann, en það fer aðeins að mjög takmörkuðu leyti yfir blóðheilapröskuldinn (sjá kafla 5.3). Dreifingarrúmmál hjá fullorðnum sjúklingum er um það bil 20-30 lítrar. Við ráðlagða daglega meðferð í þrjá daga í röð varð ekki nein uppsöfnun skammta. Treósúlfan binst ekki plasmapróteinum.

## Umbrot

Við lífeðlisfræðilegar aðstæður (pH 7,4; hiti 37°C), umbreytist treósúlfan, sem er lyfjafræðilega óvirkt, sjálfkrafa (án ensíma) í virka milliefnið einepoxíð (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxybútan-3,4-díól-4-metansúlfónat) og að lokum í L-tvíepoxybútan (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-tvíepoxybútan).

Treósúlfan hamlar ekki CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4 með því að nota testósterón sem hvarfefni. Hins vegar, með því að nota mídazólám sem hvarfefni, var treósúlfan afturkræfur hemill á CYP2C19 og 3A4. Treósúlfan hamlar ekki flutning hvarfefnis með ýmsum flutningspróteinum, að undanskildum P-gp og MATE2 í mjög hárrí þéttni.

## Brotthvarf

Plasmabéttni treósúlfans minnkar á stigvaxandi hátt og er best lýst með fyrsta stigs brotthvarfsferli tilsníðnu með tveggja hólfa líkani.

Lokahelmingunartími ( $T_{1/2\beta}$ ) treósúlfans sem gefið er í bláæð (allt að 47 g/m<sup>2</sup>) er um það bil 2 klukkustundir. Um það bil 25-40% af treósúlfanskammtinum útskilst óbreytt í þvagi innan 24 klukkustunda, þar af nánast 90% innan fyrstu 6 klukkustundanna eftir gjöf lyfsins.

## Línulegt/ólínulegt samband

Aðhvarfsgreining á svæðinu undir ferlinum ( $AUC_{0-\infty}$ ) á móti skammti treósúlfans sýndi línulegt samband.

## Skert starfsemi nýrna og lifrar

Engar rannsóknir á lyfjahlvörfum treósúlfans voru gerðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, vegna þess að slíkir sjúklingar fá almennt ekki ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Um það bil 25-40% treósúlfans útskilst í þvagi, hins vegar sást ekki að nýrnastarfsemi hefði áhrif á úthreinsun treósúlfans um nýru.

## Börn

Hefðbundin útreikningur skammta, einfaldlega byggður á líkamsyfirborði, leiðir til marktækt meiri útsetningar (AUC) yngri barna og ungbarna með lítið líkamsyfirborð samanborið við unglunga eða fullorðna. Því á að aðlaga skömmun treósúlfans hjá börnum að líkamsyfirborði (sjá kafla 4.2), sem gefur útsetningu fyrir treósúlfani sem er sambærileg hjá börnum í öllum aldurshópum, samsvarandi útsetningu með 3 x 14 g/m<sup>2</sup> hjá fullorðnum.

Meðalgildi lokahelmingunartíma treósúlfans voru sambærileg milli mismunandi aldurshópa og voru á bilinu 1,3 til 1,6 klukkustundir.

Mat á lyfjahlvörfum/lyfhrifum sýndi enga marktæka breytingu á tíma fram að ígræðslu í tengslum við AUC.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Fjögurra vikna hæglangvinn meðferð með gjöf í bláæð hjá rottum leiddi til blóðfræðilegra breytinga sem komu fyrir sem fækkun hvítfrumna og daufkyrninga, minnkuð hlutfallsleg þyngd milta og hóstarkirtils í tengslum við rýrnun eitla og beinmergsbæling. Íferð eítílfrumna og traffrumna í beinagrindarvöðva og vefjameinafræðilegar breytingar í þvagblöðru komu fram. Einkenni blóðmigu sáust einkum hjá karldýrum.

Vegna alkýlerandi verkunarháttar er treósúlfan skilgreint sem efnasamband með eiturverkanir á erfðaeftni og möguleg krabbameinsvaldandi áhrif. Sérstakar dýrarannsóknir á eiturverkunum treósúlfans á æxlun og þroska voru ekki gerðar. Hins vegar komu fram marktæk áhrif á myndun sáðfrumna og starfsemi eggjastokka hjá rottum í prófunum á langtímaeiturverkunum. Í birtum greinum er greint frá eiturverkunum treósúlfans á kynkirtla hjá karl- og kvenmúsum fyrir kynþroska og meðan á kynþroska stendur.

Birt gögn varðandi meðferð með L-tvíepoxybútani (alkýlerandi afurð sem myndast við umbreytingu treósúlfans) sýndu skerta frjósemi og skertan þroska legs, eggjastokka og sáðfrumna hjá músum og rottum.

#### Dýrarannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á eiturverkunum á ungar rottur olli treósúlfan lítills háttar seinkun á líkamlegum þroska og lítills háttar seinkun á opnun legganga hjá kvenrottum. Mjög lítið af treósúlfani fór yfir heilablóðþröskuld hjá rottum. Þéttni treósúlfans í heilavef var 95%-98% lægri en í plasma. Hins vegar var útsetning fyrir lyfinu í heilavef um það bil 3-falt hærri hjá ungum rottum (juvenile) en hjá ungum fullorðnum rottum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Engin.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnað hettuglas

5 ár.

#### Blandað innrennslislyf, lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun með 0,45% (4,5 mg/ml) lausn af natríumklóríði, í 3 sólarhringa við 25°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferðin við blöndunina útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax, eru geymslutími lyfsins og geymsluskilyrði lyfsins meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda.

Má ekki geyma í kæli (2°C-8°C) vegna þess að það getur valdið útfellingu.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn

Hettuglas úr litlausu gleri af gerð I, með gúmmítappa og álloki, sem innheldur 1 g af treósúlfani.

### Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn

Hettuglas úr litlausu gleri af gerð I, með gúmmítappa og álloki, sem innheldur 5 g af treósúlfani.

Trecondi er fáanlegt í pakkningum með 1 eða 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eins og við á um öll frumudrepandi lyf skal gera viðeigandi varúðarráðstafanir þegar treósúlfan er meðhöndlað.

Þjálfaðir starfsmenn skulu sjá um blöndun lyfsins. Þegar treósúlfan er meðhöndlað skal forðast innöndun lyfsins og snertingu við húð og slímhúðir (mælt er með notkun viðeigandi einnota hanska, hlífðargleraugna, slopps og andlitsgrímu). Mengaða líkamshluta skal þvo vandlega með vatni og sápu, augun skal skola með 0,9% (9 mg/ml) natríumklóríðlausn. Mælt er með því að vinna við sérstakt öryggisborð ef mögulegt er, með lagstreymi lofts og rakadrægri einnota þynnu sem er ógegndræp m.t.t. vökva. Aðgát skal viðhöfð og gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir við förgun hluta (sprauta, nála o.s.frv.) sem notaðir eru við blöndun frumuskemmandi lyfs. Notið tengihluti með Luer-læsingum á allar sprautur og innrennslissett. Mælt er með notkun grófra holnála til að lágmarka þrýsting og mögulega úðamyndun. Einnig má draga úr því síðarnefnda með notkun losunarnálar (venting needle). Þungaðar konur mega ekki meðhöndla frumuskemmandi lyf.

Leiðbeiningar um blöndun treósúlfans:

1. Treósúlfan er blandað í upprunalega glerílatinu. Blandaðar lausnir af treósúlfani má sameina í stærra glerhettuglas eða innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýetýleni (PE).
2. Til að forðast leysnivandamál skal hita leysinn, 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, í 25°C-30°C (ekki hærra), t.d. með því að nota vatnsbað.
3. Fjarlægjið treósúlfan duft vandlega af innra yfirborði hettuglassins með því að hrista hettuglasið. Þessi aðgerð er mjög mikilvæg vegna þess að rakt duft sem sest á yfirborðið leiðir til kekkjamyndunar. Ef það gerist skal hrista hettuglasið kröftuglega til þess að leysa upp kekkina.
4. Blandið hvert hettuglas af Trecondi sem inniheldur 1 g af treósúlfani í 20 ml af forhitaðri (að hámarki 30°C) 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, með því að hrista það. Blandið hvert hettuglas af Trecondi sem inniheldur 5 g af treósúlfani í 100 ml af forhitaðri (að hámarki 30°C) 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, með því að hrista það.

Til að undirbúa 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn má blanda saman jafnmiklu rúmmáli af 0,9% (9 mg/ml) natríumklóríðlausn og vatni fyrir stungulyf.

Blandaða lausnin inniheldur 50 mg af treósúlfani í hverjum ml og er tær og litlaus. Ekki má nota lausnir ef einhver vísbending um útfellingu er til staðar.

Treósúlfan getur haft stökkbreytingarvaldandi og krabbameinsvaldandi áhrif. Farga skal öllum lyfjaleifum og öllu því sem notað hefur verið við blöndun og gjöf lyfsins með þeim stöðluðu aðferðum sem eiga við um æxlishefjandi lyf og í samræmi við gildandi lög um förgun eittraðs úrgangs.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2019  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

### 1. HEITI LYFS

Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn  
Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn  
treósúlfan

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 g af treósúlfani.  
Hvert hettuglas inniheldur 5 g af treósúlfani.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af treósúlfani.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 g

5 g

1 hettuglas

5 hettuglös

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fylgja verður leiðbeiningum um örugga förgun æxlisemjandi lyfja.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### Merking á hettuglasi

#### 1. HEITI LYFS

Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn  
Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn  
treósúlfan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 g af treósúlfani.  
Hvert hettuglas inniheldur 5 g af treósúlfani.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af treósúlfani.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 g  
5 g

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Trecondi 1 g innrennslisstofn, lausn**

**Trecondi 5 g innrennslisstofn, lausn**

treósúlfan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Trecondi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Trecondi
3. Hvernig nota á Trecondi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trecondi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Trecondi og við hverju það er notað**

Trecondi inniheldur virka efnið treósúlfan sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast alkýlerandi lyf. Treósúlfan er notað til að undirbúa sjúklinga fyrir beinmergsígræðslu (ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna). Treósúlfan eyðileggur beinmergsfrumurnar og gerir ígræðslu nýrra beinmergsfrumna mögulega, en það leiðir til myndunar heilbrigðra blóðfrumna.

Trecondi er notað til **meðferðar fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna** hjá fullorðnum og hjá unglingum og börnum eldri en eins mánaðar með krabbamein og góðkynja sjúkdóma.

### **2. Áður en byrjað er að gefa þér Trecondi**

**Ekki má gefa þér Trecondi**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir treósúlfani,
- ef þú ert með virka sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á,
- ef þú ert með alvarlegan hjarta-, lungna-, lifrar- eða nýrnasjúkdóm,
- ef þú ert með arfgenga truflun á viðgerð DNA, sjúkdóm sem dregur úr hæfni til að gera við DNA (sem geymir erfðaupplýsingarnar þínar),
- ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Trecondi er frumdrepanði lyf (frumuskemmandi) sem er notað til að fækka blóðfrumum. Það eru þau áhrif sem sóst er eftir af ráðlögðum skammti. Blóðprufur verða teknar reglulega meðan á meðferð stendur til þess að gæta þess að blóðfrumurnar verði ekki of fáar.

Þér verða gefin lyf til að koma í veg fyrir og veita meðferð við sýkingum, svo sem sýklalyf, sveppalyf og veirulyf.

Trecondi getur aukið hættuna á að fá annað krabbamein í framtíðinni.

Vegna þess að bólga í munnslímhúð er algeng aukaverkun af þessu lyfi þarft þú að leggja áherslu á fullnægjandi munnhirðu. Mælt er með forvarnaraðgerðum eins og notkun munnskols (t.d. með verndandi hindrun, örverueyðandi lyfjum) eða notkun ísmola í munnholi (dregur úr blóðflæði til munnslímhúðarinnar og minnkar það magn treósúlfans sem nær til frumnanna).

Þú mátt ekki fá lifandi bóluefni á meðan þú ert á meðferð með treósúlfani.

Trecondi getur valdið tíðahvarfaeinkennum (tíðablæðingar hætta).

### **Börn og unglingar**

Flog (krampar) geta örsjaldan komið fyrir hjá ungbörnum yngri en 4 mánaða. Börn yngri en 1 árs geta fengið alvarlegri aukaverkanir sem hafa áhrif á öndun en eldri börn. Eftirlit verður haft með barninu með tilliti til einkenna aukaverkana sem hafa áhrif á taugar og öndun.

Bleyjuútbrot með sárum á svæðinu kringum endaparmsopið geta komið fyrir hjá ungbörnum, ungum börnum og börnum sem nota bleyjur, vegna þess að treósúlfan sem útskilst í þvagi getur skemmt húðina. Því skal skipta oft um bleyjur í 6-8 klukkustundir eftir hvern skammt af lyfinu.

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun treósúlfans hjá börnum yngri en 1 mánaðar.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Trecondi**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

### **Meðgangi, brjóstgjöf og frjósemi**

Þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Notaðu örugga getnaðarvörn á meðan þú eða maki þinn er á meðferð með þessu lyfi.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Hætta verður brjóstgjöf áður en meðferð er hafin með þessu lyfi.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með þessu lyfi, mátt þú ekki geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir meðferð.

Lyfið getur valdið ófrjósemi og mögulegt er að þú getir ekki orðið þunguð eftir meðferð með því. Ef þú hefur hug á að eignast börn ættir þú að ræða það við lækinn áður en meðferð hefst. Karlar ættu að leita ráðgjafar um frystingu sæðis til geymslu áður en meðferð hefst vegna möguleikans á varanlegri ófrjósemi.

### **Akstur og notkun véla**

Lyfið getur valdið ógleði, uppköstum og sundli sem getur dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þetta hefur áhrif á þig áttu ekki að aka eða nota vélar.

## **3. Hvernig nota á Trecondi**

### **Notkun handa fullorðnum**

Lyfið er notað í samsettri meðferð með flúdarabíni. Ráðlagður skammtur er 10-14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs (reiknað úr samkvæmt hæð og þyngd).

### **Notkun handa börnum og unglungum**

Lyfið er notað í samsettri meðferð með flúdarabíni og í flestum tilvikum einnig með thiotepa. Ráðlagður skammtur er 10-14 g/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs.

## Hvernig gefa á Trecondi

Læknirinn mun gefa þér lyfið. Lyfið er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð á 2 klukkustundum í 3 daga áður en blóðmyndandi stofnfrumur eru gefnar með innrennsli.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegar aukaverkanir

Alvarlegustu aukaverkanirnar af treósúlfa meðferð eða ígræðsluáðgerðinni eru:

- fækkun blóðfrumna sem eru tilætluð áhrif af lyfinu til að undirbúa þig fyrir innrennslisgjöf ígræddu blóðfrumnanna (allir sjúklingar: mjög algengar)
- sýkingar af völdum baktería, veira og sveppa (fullorðnir: algengar; börn og unglingar: mjög algengar)
- stífla í bláæð sem liggur inn í lifrina (fullorðnir: sjaldgæfar; börn og unglingar: tíðni ekki þekkt)
- bólga í lungum (lungnabólga) (fullorðnir: sjaldgæfar).

Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með fjölda blóðfrumna og lifrarensímum til að greiningar og meðhöndlunar.

### Fullorðnir

Listi yfir allar aðrar aukaverkanir er settur upp hér fyrir neðan eftir því hve algengar þær eru.

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (hlutleysiskyrningafæð með hita)
- bólga í slímhúðum á ýmsum stöðum í líkamanum, sérstaklega í munni (sem getur valdið sárum), niðurgangur, ógleði, uppköst
- þreyta
- blóðbílirúbínhækkun (litarefni í lifur, oft merki um lifrarástandamál).

### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í blóðrás (sýklasótt)
- ofnæmisviðbrögð
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál (andvökur)
- höfuðverkur, sundl
- breytingar á hjartslætti og óeðlilegur hjartsláttartaktur (óreglulegur, of hraður eða of hægur hjartsláttur)
- hár eða lágur blóðþrýstingur, andlitsroði
- öndunarerfiðleikar, blóðnasir
- munnverkur, magabólga, meltingaróþægindi, magaverkir (kviðverkir), hægðatregða og kyngingartregða, verkur í vélinda eða maga
- tegund af útbrotum með flata eða upphleypta rauða bletti á húðinni (dröfnuörðuútbrot), rauðir flekkir á húðinni (purpuri), húðroði (roðapöt), handa- og fótahæilkenni (náladofi, dofi, sársaukafullur protí eða roði í lófum og iljum), kláði og hármisssir
- verkir í handleggjum eða fótleggjum, bakverkir, beinverkir, liðverkir
- skyndileg minnkun á nýrnastarfsemi og blóð í þvagi
- vökvásöfnun í líkamanum sem veldur þrota (bjúg), hiti, kuldahrollur
- hækkun lifrarensíma, hækkun CRP (C-reactive protein) (merki um bólgu í líkamanum), þyngdaraukning, þyngdartap.

### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- óeðlileg stjórnun á blóðsykri, þ.m.t. hár eða lágur blóðsykur
- ringlun



- heilablæðing, truflanir í taugum í handleggjum og fótleggjum með einkennum svo sem dofa, minnkaðri eða aukinni næmni, náladofa og brunaverkjum (úttaugakvilli í skyntaugum)
- snúningstilfinning (svimi)
- marblettir
- vökvi umhverfis lungu (fleiðruvökvi), kokbólga, bólga eða verkur í barkakýli, hiksti
- blæðing í munni, uppþemba, munnþurrkur
- tegund af útbrotum með rauðum blettum og stundum fjólubláum svæðum eða blöðrum í miðjunni (regnbogaroðasótt), þrymlabólur, útbrot, húðþurrkur
- vöðvaverkir
- verkur í þvagfærum
- brjóstverkur sem tengist ekki hjartavandamálum, verkir
- aukinn alkalískur fosfatasi í blóði (læknirinn mun mæla þetta).

### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- lífshættulegt ástand eftir sýkingu í blóðrás (sýklasóttarlost)
- annað krabbamein af völdum krabbameinslyfjameðferðar (síðkomið krabbamein)
- aukin blóðsýring
- óeðlileg heilastarfsemi (heilakvilli), stöðugar, endurteknar ósjálfráðar hreyfingar og ört tal (utanstrýtueinkenni), yfirlíð, náladofi, stingir eða dofi (húðskynstruflanir)
- augnþurrkur
- hjartað dælir ekki nægu blóði fyrir þarfir líkamans (hjartabilun), hjartaslag og vökvi í hólfinu umhverfis hjartað (vökvi í gollurshúsi)
- stífla í æð (blóðtappi)
- verkur í koki, hæsi, hósti
- blæðing í meltingarvegi, ristilbólga, vélindabólga, bólga umhverfis endaparmsop
- lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrarstækkun
- húðbólga, drep í húð, sár í húð, bronslituð húð
- nýrnabilun, þvagblöðrubólga með blæðingu (blæðandi blöðrubólga), verkir við þvaglát (þvaglátstregða)
- aukinn laktat dehydrógenasi í blóði (efni sem sýnir að um skemmdir á vef eða frumum sé að ræða).

### Börn og unglingar

Listi yfir allar aðrar aukaverkanir er settur upp hér fyrir neðan eftir því hve algengar þær eru.

#### **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í slímhúðum, sérstaklega í munni (með sárum), niðurgangur, ógleði, uppköst og kviðverkir
- lifrarskemmd
- kláði, hármisssir
- hiti
- aukið magn ákveðins lifrarsíms í blóði (ALAT).

#### **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- verkur í koki og blóðnasir
- kyngingartregða, bólga umhverfis endaparmsop og verkur í munni
- roði og flögnun á mestalli húð líkamans (skinnflagningsbólga), tegund af útbrotum með flata eða upphleypta rauða bletti á húðinni (dröfnuörðuútbrot), útbrot, húðroði, ofsakláði, verkur í húð, bronslituð húð
- kuldahrollur
- aukið magn ákveðins lifrarsíms í blóði (ASAT) og bílirúbíns (litarefni í lifur, oft merki um lifrarvandamál), hækkun CRP (C-reactive protein) (merki um bólgu í líkamanum).

### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- annað krabbamein af völdum krabbameinslyfjameðferðar (síðkomið krabbamein)
- fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (hlutleysiskyrningafæð með hita)
- minni sýra en eðlilegt er í blóði (blóðlýting), óeðlilegt magn blóðsalta og blóðmagnésíumlækkun, minnkuð matarlyst
- krampar, höfuðverkur, náladofi, stingir eða dofi (húðskynstruflanir)
- blæðing í auga, augnþurrkur
- vökvaleki frá háráðum (örliðlar æðar), hárfloðþrýstingur og lágur blóðþrýstingur
- minnkun á súrefnisflutningi til hluta líkamans (súrefnisskortur), hósti
- ristilbólga, meltingarónot, bólga í endaparmsslímhúð, verkur í tannholdi, verkur í vélinda og hægðatregða
- lifrarstækkun
- sár í húð, tegund af útbrotum með rauðum blettum og stundum fjólubláum svæðum eða blöðrum í miðjunni (regnbogarodásótt), húðsjúkdómur með vökvafylltum blöðrum (blöðruhúðbólga), þrymlabólur, handa- og fótahelkenni (náladofi, dofi, sársaukafullur þroti eða roði í lófum og iljum), bleyjuútbrot með sárum á svæðinu kringum endaparmsopið
- verkir í handleggjum eða fótleggjum
- minnkuð nýrnastarfsemi, nýrnabilun og þvagblöðrubólga, blóð í þvagi
- roði í húð á pung, verkur í getnaðarlim
- vökvafloðun í líkamanum sem veldur þroti í andliti, þreyta og verkir
- aukið magn ákveðins lifrarentsímis í blóði (gamma-glútamýltransferasa).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **beint samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Trecondi**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Sjá upplýsingar ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum hér fyrir neðan varðandi geymsluáðstæður blandaðs lyfs.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Trecondi inniheldur**

Virka efnið er treósúlfan. Lyfið inniheldur engin önnur efni.

#### Trecondi 1 g innrennislisstofn, lausn

1 hettuglas með stofni inniheldur 1 g af treósúlfani.

#### Trecondi 5 g innrennislisstofn, lausn

1 hettuglas með stofni inniheldur 5 g af treósúlfani.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af treósúlfani.

### Lýsing á útliti Trecondi og pakkningastærðir

Hvítt kristallað duft í glerhettuglasi með gúmmítappa og álloki.

Trecondi er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 5 hettuglös (gler af gerð I).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími.: +49 4103 8006-0

Bréfasími: +49 4103 8006-100

Netfang: contact@medac.de

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁÁ}>.**

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Eins og við á um öll frumuskemmandi lyf skal gera viðeigandi varúðarráðstafanir þegar treósúlfan er meðhöndlað.

Þjálfaðir starfsmenn skulu sjá um blöndun lyfsins. Þegar treósúlfan er meðhöndlað skal forðast innöndun lyfsins og snertingu við húð og slímhúðir (mælt er með notkun viðeigandi einnota hanska, hlífðargleraugna, slopps og andlitsgrímu). Mengaða líkamshluta skal þvo vandlega með vatni og sápu, augun skal skola með 0,9% (9 mg/ml) natríumklóríðlausn. Mælt er með því að vinna við sérstakt öryggisborð ef mögulegt er, með lagstreymi lofts og rakadrægri einnota þynnu sem er ógegndræp m.t.t. vökva. Aðgát skal viðhöfð og gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir við förgun hluta (sprauta, nála o.s.frv.) sem notaðir eru við blöndun frumuskemmandi lyfs. Notið tengihluti með Luer-læsingu á allar sprautur og innrennslisett. Mælt er með notkun grófra holnála til að lágmarka þrýsting og mögulega úðamyndun. Einnig má draga úr því síðarnefnda með notkun losunarnálar (venting needle). Þungaðar konur mega ekki meðhöndla frumuskemmandi lyf.

Leiðbeiningar um blöndun treósúlfans:

1. Treósúlfan er blandað í upprunalega glerlátinu. Blandaðar lausnir af treósúlfani má sameina í stærra glerhettuglas eða innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýetýleni (PE).
2. Til að forðast leysnivandamál skal hita leysinn, 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, í 25°C-30°C (ekki hærra), t.d. með því að nota vatnsbað.
3. Fjarlægjið treósúlfan duft vandlega af innra yfirborði hettuglassins með því að hrista hettuglasið. Þessi aðgerð er mjög mikilvæg vegna þess að rakt duft sem sest á yfirborðið leiðir til kekkjamyndunar. Ef það gerist skal hrista hettuglasið kröftuglega til þess að leysa upp kekkina.
4. Blandið hvert hettuglas af Trecondi sem inniheldur 1 g af treósúlfani í 20 ml af forhitaðri (að hámarki 30°C) 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, með því að hrista það. Blandið hvert hettuglas af Trecondi sem inniheldur 5 g af treósúlfani í 100 ml af forhitaðri (að hámarki 30°C) 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn, með því að hrista það.

Til að undirbúa 0,45% (4,5 mg/ml) natríumklóríðlausn má blanda saman jafnmiklu rúmmáli af 0,9% (9 mg/ml) natríumklóríðlausn og vatni fyrir stungulyf.

Blandað innrennslislyf, lausn

Blandaða lausnin inniheldur 50 mg af treósúlfani í hverjum ml og er tær og litlaus.

Ekki má nota lausnir ef einhver vísbending um útfellingu er til staðar.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun með 0,45% (4,5 mg/ml) lausn af natríumklóríði, í 3 sólarhringa við 25°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferðin við blöndunina útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax, eru geymslutími lyfsins og geymsluskiyrði lyfsins meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda.

Blandaða lausn má ekki geyma í kæli (2°C-8°C) vegna þess að það getur valdið útfellingu.

Treósúlfan getur haft stökkbreytingarvaldandi og krabbameinsvaldandi áhrif. Farga skal öllum lyfjaleifum og öllu því sem notað hefur verið við blöndun og gjöf lyfsins með þeim stöðluðu aðferðum sem eiga við um æxlishefjandi lyf og í samræmi við gildandi lög um förgun eittraðs úrgangs.