

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 5 g treosulfan.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne med malign sykdom

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 10 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -4, -3, -2) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 30 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -6, -5, -4, -3, -2) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -4, -3, -2 (FT₁₀-regime).

Voksne med ikke-malign sykdom

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin med eller uten tiotepa.

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 14 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -6, -5, -4) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 42 g/m²;
- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -7, -6, -5, -4, -3) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin på dag -6, -5, -4 (FT₁₄-regime).
- Tiotepa 5 mg/kg to ganger daglig, gitt som to intravenøse infusjoner over 2-4 timer på dag -2 før stamcelleinfusjon (dag 0).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon eldre enn 1 måned

Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med tiotepa (intensivert regime; FT₁₀₋₁₄TT-regime) eller uten tiotepa (FT₁₀₋₁₄-regime).

Den anbefalte dosen og administrasjonsplanen er:

- Treosulfan 10-14 g/m² kroppsoverflate (BSA) per døgn som en to timers intravenøs infusjon, gitt tre påfølgende dager (dag -6, -5, -4) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total treosulfandose er 30-42 g/m²;

Treosulfandosen skal tilpasses pasientens BSA som følger (se pkt. 5.2):

Kroppsoverflate (m²)	Treosulfandose (g/m²)
< 0,4	10,0
≥ 0,4 til < 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin 30 mg/m² BSA per døgn som en 0,5 timers intravenøs infusjon, gitt fem påfølgende dager (dag -7, -6, -5, -4, -3) før stamcelleinfusjon (dag 0). Total fludarabindose er 150 mg/m²;
- Treosulfan skal administreres før fludarabin;
- Tiotepa (intensivert regime 5 mg/kg to ganger daglig), gitt som to intravenøse infusjoner over 2-4 timer på dag -2 før stamcelleinfusjon (dag 0).

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

Eldre

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargshemming

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

I faser med alvorlig nøytropeni (median varighet av nøytroopen periode er 14-17,5 dager hos voksne og 20-22 dager hos pediatriske pasienter) er risikoen for infeksjon økt. Profylaktisk eller empirisk antiinfeksjonsbehandling (bakteriell, viral, mykotisk) bør derfor overveies. Vekstfaktorer (G-CSF, GM-CSF), trombocytter og/eller erytrocytter bør gis hvis indisert.

Sekundær malignitet

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

Mukositt

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

Vaksiner

Samtidig bruk av levende svekkede vaksiner er ikke anbefalt.

Fertilitet

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

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

Pediatrisk populasjon

Krampeanfall

Det har vært isolerte rapporter om krampeanfall hos spedbarn (≤ 4 måneders alder) med primær immunsvikt etter forbehandling med treosulfan i kombinasjon med fludarabin eller syklofosamid. Spedbarn ≤ 4 måneders alder skal derfor overvåkes for tegn på nevrologiske bivirkninger. Selv om det

ikke kan bevises at treosulfan var årsaken, kan bruk av klonazepamprofylakse vurderes hos barn yngre enn 1 år.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

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

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

Bleiedermatitt

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

Ekstravasering

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjon med treosulfan ble observert ved høydose kjemoterapi.

Detaljerte *in vitro*-studier kunne ikke helt utelukke mulige interaksjoner mellom høye plasmakonsentrasjoner av treosulfan og CYP3A4-, CYP2C19- eller P-glykoprotein-substrater (P-gp). Fysiologisk basert farmakokinetisk modellering spådde en svak ($AUC\text{-ratio} \geq 1,25$ og < 2) til moderat ($AUC\text{-ratio} \geq 2$ og < 5) interaksjon for CYP3A4, en svak interaksjon for CYP2C19 og en ubetydelig ($AUC\text{-ratio} < 1,25$) interaksjon for P-gp. Legemidler med smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin) som er substrater for CYP3A4 eller CYP2C19 skal derfor ikke gis under behandling med treosulfan. Tatt i betraktning den generelle timingen av behandlingene og de respektive farmakokinetiske egenskapene til samtidig brukte legemidler (f.eks. halveringstid), kan interaksjonspotensialet reduseres til «ingen interaksjon» ($AUC\text{-ratio} < 1,25$) hvis alle samtidig brukte legemidler doseres 2 timer før eller 8 timer etter den 2 timer lange intravenøse infusjonen med treosulfan.

Treosulfans effekt på fludarabins kinetikk er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Treosulfan kan redusere fertilitet hos menn og kvinner (se pkt. 4.4). Menn bør få rådgivning om kryokonservering av sædceller før behandling, på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

De vanligst observerte bivirkningene (voksne/pediatrike pasienter) etter treosulfanbasert forbehandling etterfulgt av alloHSCT omfatter alle infeksjoner (10,1 % / 11,6 %), gastrointestinale sykdommer (kvalme [38,0 % / 26,4 %], stomatitt [36,4 % / 66,1 %], oppkast [22,5 % / 42,1 %], diaré [14,4 % / 33,1 %], abdominalsmerter [9,6 % / 17,4 %]), fatigue (14,4 % / 1,7 %), levertoksisitet (0,3 % / 26,4 %), febril nøyttropeni (10,1 % / 1,7 %), nedsatt appetitt (8,0 % / 0,8 %), makulopapulært utslett (5,2 % / 7,4 %), pruritus (2,8 % / 10,7 %), alopeci (1,5 % / 9,9 %), pyreksi (4,1 % / 13,2 %), ødem (6,2 % / 0,8 %), utslett (0,7 % / 5,8 %), og økt alaninaminotransferase (ALAT [4,9 % / 10,7 %]), aspartataminotransferase (ASAT [4,1 % / 6,6 %]) og bilirubin (17,1 % / 6,6 %).

Voksne

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra 5 kliniske studier (med totalt 613 pasienter) hvor treosulfan kombinert med fludarabin ble undersøkt som forbehandling før alloHSCT hos voksne pasienter. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m² BSA 3 påfølgende dager.

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

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp), sepsis ^a	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp), sepsis ^a
	Ikke kjent Septisk sjokk ^c	Ikke kjent Septisk sjokk ^c

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni, febril nøyтроpeni	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni, febril nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Nedsatt matlyst Mindre vanlige Nedsatt glukosetoleranse, inkludert hyperglykemi og hypoglykemi Ikke kjent Acidose ^b	Vanlige Nedsatt matlyst Mindre vanlige Nedsatt glukosetoleranse, inkludert hyperglykemi og hypoglykemi Ikke kjent Acidose ^b
Psykiatriske lidelser	Vanlige Søvnløshet Mindre vanlige Forvirringstilstand	Ikke kjent Forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Hodepine, svimmelhet Mindre vanlige Intrakraniell blødning, perifer sensorisk nevropati Ikke kjent Encefalopati, ekstrapyramidale forstyrrelser, synkope, parestesi	Mindre vanlige Hodepine Ikke kjent Encefalopati, intrakraniell blødning, synkope, perifer sensorisk nevropati
Øyesykdommer	Ikke kjent Tørre øyne	
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige Vertigo	
Hjertesykdommer*	Vanlige Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kjent Hjertestans, hjertesvikt, hjerteinfarkt, perikardeffusjon	Mindre vanlige Hjertearytmier (f.eks. atrieflimmer, sinusarytmi) Ikke kjent Hjertestans, hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige Hypertensjon, hypotensjon, rødming Mindre vanlige Hematom Ikke kjent Emboli	Mindre vanlige Hypertensjon Ikke kjent Emboli

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Dyspné, epistakse Mindre vanlige Pneumonitt, pleuraeffusjon, faryngeal eller laryngeal inflammasjon, orofaryngealsmerter, hikke Ikke kjent Laryngealsmerter, hoste, dysfoni	Mindre vanlige Dyspné Ikke kjent Pneumonitt, pleuraeffusjon, faryngeal inflammasjon, epistakse
Gastrointestinale sykdommer*	Svært vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast Vanlige Oralsmerter, gastritt, dyspepsi, forstoppelse, dysfagi, abdominalsmerter, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter Mindre vanlige Oralblødning, abdominal distensjon, munntørhet Ikke kjent Gastrisk blødning, nøytrophen kolitt, øsofagitt, anal inflammasjon	Vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, abdominalsmerter Mindre vanlige Oppkast, oralsmerter, dysfagi, øsofageal- eller gastrointestinalsmerter Ikke kjent Gastrisk eller oralblødning, nøytrophen kolitt
Sykdommer i lever og galleveier*	Mindre vanlige Venookklusiv leversykdom Ikke kjent Levertoksisitet, hepatomegali	Ikke kjent Venookklusiv leversykdom, levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Makulopapulært utslett, purpura, erytem, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, kløe, alopesi Mindre vanlige Erythema multiforme, aknelignende dermatitt, utslett, tørr hud Ikke kjent Hudnekrose eller sår, dermatitt, hyperpigmentering av hud^d	Mindre vanlige Makulopapulært utslett Ikke kjent Hudnekrose, purpura, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Smerter i ekstremitet, ryggsmerte, skjelettsmerter, artralgi Mindre vanlige Myalgi	Ikke kjent Smerter i ekstremitet, skjelettsmerter

Organklassesystem (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige Akutt nyreskade, hematuri Mindre vanlige Urinveissmerter Ikke kjent Nyresvikt, hemoragisk cystitt ^c , dysuri	Mindre vanlige Akutt nyreskade Ikke kjent Hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Astenitilstander (fatigue, asteni, letargi) Vanlige Ødem, pyreksi ^e , frysninger Mindre vanlige Brystsmerter som ikke er hjerterelaterte, smerter	Vanlige Fatigue Ikke kjent Brystsmerter som ikke er hjerterelaterte, pyreksi ^e
Undersøkelser	Svært vanlige Økt bilirubin i blodet Vanlige Økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt γGT, økt C-reaktivt protein, vekttap, vektøkning Mindre vanlige Økt alkalisk fosfatase i blodet Ikke kjent Økt laktatdehydrogenase (LDH) i blodet	Vanlige Økt bilirubin i blodet, økte transaminaser (ALAT/ASAT), økt γGT Mindre vanlige Økt C-reaktivt protein Ikke kjent Økt alkalisk fosfatase i blodet

* Se detaljerte avsnitt nedenfor

^a Klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med nøytropeni grad 3 eller 4 (absolutt nøytrofilitall [ANC] < 1,0 x 10⁹/l) og sepsis

^b Acidose kan være en følge av frisetting av metansulfonsyre ved treosulfanaktivering/spalting i plasma

^c Kasuistikker (> 2) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

^d Bronsepigmentering

^e Feber i fravær av nøytropeni, hvor nøytropeni er definert som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Samlede infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner var 10,1 % (62/613). Dette inkluderer insidensen for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (50/613; 8,1 %) og for samlet sepsis (12/613; 2 %). Den hyppigste infeksjonstypen var lungeinfeksjon (10/62 [16,1 %]). Patogener inkluderte bakterier (f.eks. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (f.eks. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV]) samt sopp (f.eks. candida). Samlet sepsis inkluderer sepsis (9/613; 1,5 %), stafylokokksepsis (2/613; 0,3 %) og enterokokksepsis (1/613; 0,2 %). Infeksjonsraten var lavest hos pasienter behandlet med doseringsregimet 10 g/m² treosulfan per døgn, fra dag -4 til -2 (8,1 %).

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

Én av 613 voksne pasienter (0,2 %) utviklet en sekundær malignitet (brystkreft). Noen få ytterligere tilfeller av sekundær malignitet etter treosulfanbasert forbehandling er rapportert av andre utprøvere. Etter langtidsbehandling med konvensjonelle doser av oralt treosulfan hos pasienter med faste svulster ble akutt myeloid leukemi observert hos 1,4 % av 553 pasienter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Blodsykdommer ble observert hos 62 av 613 voksne pasienter (10,1 %). Den hyppigste bivirkningen var febril nøytropeni (10,1 %). Den laveste insidensen ble registrert med doseringsregimet 10 g/m²/døgn, dag -4 til -2 (4,4 %).

Median (25/75-persentiler) varighet av nøytropeni var 14 (12, 20) dager med 10 g/m² treosulfandose og 17,5 (14, 21) dager med 14 g/m² treosulfandose.

Hjertesykdommer

Hjertesykdommer ble observert hos 21 pasienter (3,4 %). De hyppigste bivirkningene var hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer (1,0 %), sinustakykardi (0,8 %), supraventrikulær takykardi (0,3 %) og ventrikulær ekstrasystole (0,3 %). Isolerte tilfeller av hjertestans, hjertesvikt og hjerteinfarkt forekom. Den laveste frekvensen av hjertesykdommer ble sett med doseringsregimet 10 g/m²/døgn, dag -4 til -2 (2,6 %).

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer ble observert hos 379 pasienter (61,8 %). De hyppigste rapporterte bivirkningene var kvalme (38,0 %), stomatitt (36,4 %), oppkast (22,5 %), diaré (14,4 %) og abdominalsmerter (9,6 %). Den laveste frekvensen av disse bivirkningene ble sett med doseringsregimet 10 g/m² per døgn, dag -4 til -2 (henholdsvis 21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % og 6,7 %).

Sykdommer i lever og galleveier

Samlet insidens av venookklusiv leversykdom (VOD) var 0,8 % (5/613). VOD forekom kun med doseringsregimet 14 g/m² treosulfan per døgn. Ingen av disse tilfellene var fatale eller livstruende.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i tabellen nedenfor kommer fra to kliniske studier (med totalt 121 pasienter; median alder 7 år [spredning 0–17 år]) hvor treosulfan kombinert med fludarabin (og stort sett med tillegg av tiotepa) ble administrert som forbehandling før alloHSCt hos pediatriske pasienter med malign eller ikke-malign sykdom. Treosulfan ble administrert i doseområdet 10-14 g/m² BSA tre påfølgende dager.

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

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)	Vanlige Infeksjoner (bakterie, virus, sopp)

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet ^a	Ikke kjent Behandlingsrelatert sekundær malignitet ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni Ikke kjent Febril nøyтроpeni	Svært vanlige Benmargshemming, pancytopeni Ikke kjent Febril nøyтроpeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent Alkalose, elektrolyttforstyrrelser, hypomagnesemi, nedsatt appetitt	Ikke kjent Alkalose
Nevrologiske sykdommer*	Vanlige Hodepine Ikke kjent Krampeanfallet, parestesi	Ikke kjent Parestesi
Øyesykdommer	Ikke kjent Konjunktivalblødning, tørre øyne	
Karsykdommer	Ikke kjent Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon	Ikke kjent Kapillærlekkasjesyndrom, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Orofaryngealsmerter, epistakse Ikke kjent Hypoksi, hoste	Ikke kjent Hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Stomatitt/mukositt, diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter Vanlige Dysfagi, anal inflammasjon, oralsmerter Ikke kjent Nøyтроpen kolitt, dyspepsi, proktitt, gingival smerte, øsofageal smerte, forstoppelse	Svært vanlige Stomatitt/mukositt Vanlige Dysfagi, diaré, kvalme, oppkast Ikke kjent Nøyтроpen kolitt, abdominalsmerter, øsofageal smerte
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Levertoksisitet Ikke kjent Venookklusiv leversykdom, hepatomegali	

Organklasser (SOC)	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige Kløe, alopesi Vanlige Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, utslett, erytem, urtikaria, smerter i huden, hyperpigmentering av hud^b Ikke kjent Hudsår, erythema multiforme, bulløs dermatitt, aknelignende dermatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, bleiederma^a	Vanlige Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett Ikke kjent Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent Smerter i ekstremitet	
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent Akutt nyreskade, nyresvikt, ikke-infeksiøs cystitt, hematuri	Ikke kjent Akutt nyreskade, nyresvikt, ikke-infeksiøs cystitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent Scrotumerytem, smerter i penis	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Pyreksi^c Vanlige Frysninger Ikke kjent Ansiktsødem, fatigue, smerter	
Undersøkelser	Svært vanlige Økt ALAT Vanlige Økt ASAT, økt blodbilirubin, økt C-reaktivt protein Ikke kjent Økt γGT	Vanlige Økt ALAT, økt blodbilirubin Ikke kjent Økt ASAT, økt γGT, økt C-reaktivt protein

* Se detaljerte avsnitt nedenfor

^a Kasuistikker (> 1) etter treosulfanbasert forbehandling innhentet fra andre kilder

^b Bronsepigmentering

^c Feber i fravær av nøyтроpeni, hvor nøyтроpeni er definert som ANC < 1,0 x 10⁹/l

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Samlet insidens av infeksjoner hos 121 pediatriske pasienter var 11,6 % (14/121), og dermed sammenlignbar med det som er sett hos voksne. Frekvensen var høyere i den pediatriske aldersgruppen 12–17 år (6/39 [15,4 %]) sammenlignet med yngre barn (7/59 [11,9 %]).

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

Ett tilfelle av en sekundær malignitet (myelodysplastisk syndrom) ble rapportert hos et barn ca. 12 måneder etter treosulfanbasert forbehandling for sigdcellesykdom.

Seks tilfeller av sekundær malignitet ble rapportert av andre utprøvere etter treosulfanbasert forbehandling. Fem pediatriske pasienter fikk alloHSCT mot primær immunsvikt, dvs. sykdom med økt risiko for neoplasi per se. De utviklet myeloplastisk syndrom, akutt lymfoblastisk leukemi og Ewings sarkom. En pasient med hemofagocytisk lymfohistiocytose utviklet sekundær juvenil kronisk myeloid leukemi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Median (25/75-persentiler) varighet av nøytropeni var 22 (17, 26) dager hos pediatriske pasienter med malign sykdom og 20 (15, 25) dager hos pasienter med ikke-malign sykdom.

Nevrologiske sykdommer

Krampeanfall i forbindelse med en encefalittinfeksjon ble rapportert hos én av 121 pediatriske pasienter. En rapport fra en utprøverinitiert studie med barn med primær immunsvikt lister opp fem tilfeller av krampeanfall som forekom etter andre treosulfanbaserte forbehandlingsregimer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Treosulfan er et prodrug til et bifunksjonelt alkyleringsmiddel med cytotoxisk aktivitet overfor forstadier til hematopoetiske celler. Treosulfans aktivitet skyldes spontan omdannelse til et monoepoksidintermediat og L-diepoksybutan (se pkt. 5.2).

Epoksidene som dannes, alkylerer nukleofile sentre i deoksyribonukleinsyre (DNA) og kan indusere DNA-kryssbindinger som anses å være ansvarlige for de stamcellereduserende og antineoplastiske effektene.

Farmakodynamiske effekter

Treosulfan har bred antineoplastisk og antileukemisk aktivitet. Dette er påvist overfor transplanterte muse- og rottelymfomer/leukemier, sarkomer og hepatomer, humane tumorxenograft, humane tumorbiopsier og cellelinjer.

Treosulfans immunsuppressive effekt kan tilskrives dets toksisitet overfor primitive og kompromitterte progenitorceller, T- og NK-celler, reduksjon av cellularitet i primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende effekt på "cytokinstormen" som kommer i forkant av utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og er involvert i patogenesen ved venookklusiv sykdom.

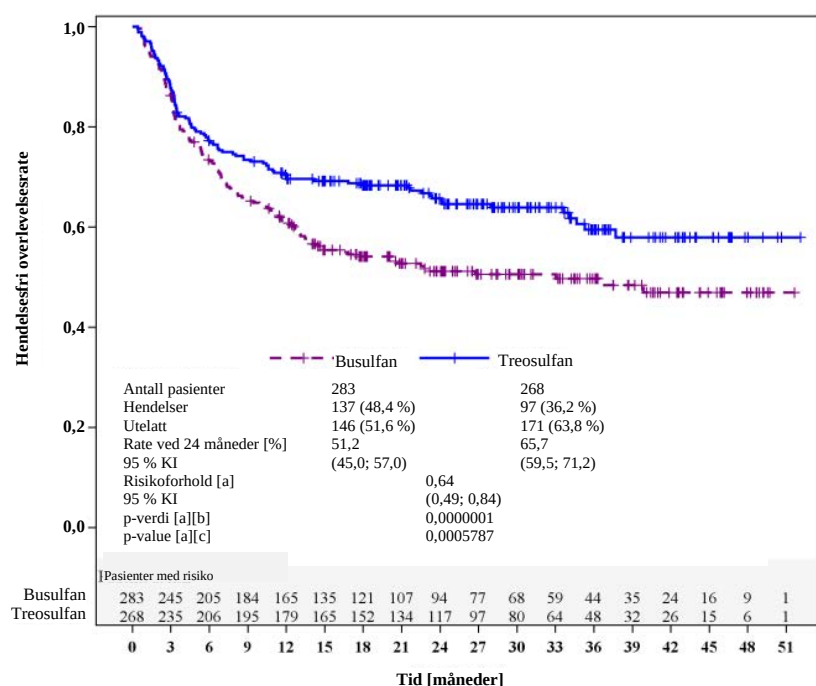
Klinisk effekt og sikkerhet

I den pivotale fase III-studien ble voksne pasienter med akutt myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) og økt risiko for standard forbehandling på grunn av høyere alder (≥ 50 år) eller komorbiditet (hematopoetisk celletransplantasjon komorbiditetsindeks [HCT-CI]-skår > 2) randomisert til å få et forbehandlingsregime med 3×10 g/m² treosulfan kombinert med fludarabin (FT₁₀; n = 268) eller et regime med intravenøs busulfan (totaldose 6,4 mg/kg) kombinert med fludarabin (FB2; n = 283), etterfulgt av alloHSCCT. 64 % av pasientene hadde AML og 36 % MDS. Median alder hos pasientene var 60 år (spredning 31-70 år); 25 % av pasientene var eldre enn 65 år.

Det primære endepunktet i denne studien var hendelsesfri overlevelse (EFS) etter 2 år. Hendelser ble definert som tilbakefall av sykdom, transplantatsvikt eller -død (det som oppsto først).

«Non-inferiority» av FT₁₀ mot referanse FB2 ble statistisk bekreftet. P-verdien på 0,0005787 indikerer overlegenhet av treosulfan sammenlignet med busulfan (figur 1).

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



^a Justert for donortype som faktor og risikogruppe og studiesenter som strata ved bruk av Cox regresjonsmodell.

^b For testing av «non-inferiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

^c For testing av «superiority» av treosulfan sammenlignet med busulfan.

Analysen av EFS etter 2 år for ulike forhåndsdefinerte undergrupper (donortype, risikogruppe, sykdom, aldersgruppe, HCT-CI-skår, remisjonsstatus ved studiestart og ulike kombinasjoner av disse parametrene) var alltid i favør av treosulfanregimet (risikoforhold [HR] for FT₁₀ mot FB2 < 1), med kun ett unntak (risikogruppe II for matchet relatert donor [MRD]-pasienter; HR 1,18 [95 % KI 0,61, 2,26]).

Ytterligere resultater er vist i tabell 1.

Tabell 1: Behandlingsresultater etter 24 måneder (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	Risikoforhold ^b (95 % KI)	p-verdi ^b
Antall pasienter	268	283		
Totaloverlevelse ^a ; % (95 % KI)	72,7 (66,8; 77,8)	60,2 (54,0; 65,8)	0,64 (0,48; 0,87)	0,0037
Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon; % (95 % KI)	22,0 (16,9; 27,1)	25,2 (20,0; 30,3)	0,82 (0,59; 1,16)	0,2631
Kumulativ insidens av transplantatrelatert mortalitet; % (95 % KI)	12,8 (9,2; 17,7)	24,1 (19,1; 30,2)	0,52 (0,34; 0,82)	0,0043
^a Basert på Kaplan-Meier-estimer; ^b justert for donortype, risikogruppe og studiesenter ved bruk av Cox regresjonsmodell				

Resultater for GvHD er vist i tabell 2.

Tabell 2: Kumulativ insidens av GvHD (fullt analysesett)

Parameter	Treosulfan	Busulfan	p-verdi
Antall pasienter	268	283	
Akutt GvHD, alle grader; % (95 % KI)	52,8 (46,8; 58,8)	57,2 (51,5; 63,0)	0,2038
Akutt GvHD, grad III/IV; % (95 % KI)	6,4 (3,4; 9,3)	8,1 (4,9; 11,3)	0,4267
Kronisk GvHD ^a ; % (95 % KI)	61,7 (55,1; 68,3)	60,3 (53,8; 66,7)	0,9964
Uttalt kronisk GvHD ^a ; % (95 % KI)	19,8 (14,5; 25,1)	28,6 (22,5; 34,7)	0,0750
^a Opptil 2 år etter alloHSC			

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende treosulfanbasert forbehandling (FT₁₄-regime ± tiotepa; se pkt. 4.2) hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom (NMD). Hovedindikasjonene for alloHSC med treosulfan forbehandling hos voksne NMD-pasienter er hemoglobinopater (f.eks. sigdcellesykdom, thalassaemia major [TM]), primær immunsvikt, hemofagocytisk sykdom, immunreguleringsforstyrrelser og benmargssvikt.

I én studie ble 31 NMD-pasienter behandlet med FT₁₄-regimet pluss antitymocytglobulin. Pasientenes alder varierte fra 0,4 til 30,5 år, og 29 % hadde HCT-CI-skår > 2. Alle pasientene oppnådde engraftment, med en median tid til nøtrophilengraftment på 21 (spredning 12–46) dager. Toårig projisert totaloverlevelse var 90 %. Komplett sykdomsrespons ble observert hos 28 pasienter (90 %), målt som kliniske symptomer og laboratorieanalyser (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

En italiensk gruppe behandlet 60 TM-pasienter (alder 1-37 år; inkludert 12 voksne) med FT₁₄-pluss tiotepa-regimet. Alle pasientene oppnådde engraftment unntatt én, som døde på dag +11; median tid til nøtrophil- og trombocytrestituering var 20 dager. Ved en median oppfølgingstid på 36 måneder (spredning 4-73) var sannsynligheten for 5 års totaloverlevelse 93 % (95 % KI 83-97 %). Det ble ikke observert noen forskjell med hensyn til utfall mellom barn og voksne (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473-6).

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

Pediatrisk populasjon

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

et forbehandlingsregime med treosulfan og fludarabin med (n = 65) eller uten (n = 5) tiotepa. Treosulfandosen ble tilpasset pasientens BSA, og 10, 12 eller 14 g/m² kroppsoverflate per dag ble administrert som en to-timers intravenøs infusjon på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusjon (dag 0). Totalt 37 pasienter (52,9 %) var yngre enn 12 år.

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

Totaloverlevelsen etter 24 måneder var 85,7 % (90 % KI 77,1-91,2 %). Totalt 12 av de 70 pasientene (17,1 %) døde, 8 pasienter på grunn av tilbakefall/progresjon og 4 pasienter av transplantatrelaterte årsaker. Fravær av transplantatrelatert mortalitet frem til dag +100 etter HSCT (primært endepunkt) var 98,6 % (90 % KI 93,4-99,9 %). Ett transplantat-/behandlingsrelatert dødsfall ble notert før dag +100 etter HSCT. Transplantatrelatert mortalitet etter 24 måneder var 4,6 % (90 % KI 1,8-11,4 %). Seksten pasienter led av tilbakefall/progresjon. Kumulativ insidens av tilbakefall/progresjon var 23,0 % (90 % KI 14,7-31,3 %) ved måned +24.

Effekten og sikkerheten av treosulfan/fludarabin ± tiotepabasert forbehandling ble ytterligere evaluert hos 51 pasienter med ikke-maligne sykdommer (primær immunsvikt, hemoglobinopati, medfødt metabolismefeil- og beinmargssviktsyndrom). Treosulfandosen ble tilpasset pasientens BSA, og 10, 12 eller 14 g/m² kroppsoverflate per dag ble administrert som en to-timers intravenøs infusjon på dag -6, -5 og -4 før stamcelleinfusjon (dag 0). Doseringsplanen ble tilpasset under studien når det gjaldt de BSA-kategoriene som ble brukt for de ulike dosene, som konsekvens fikk 2 pasienter en høyere dose sammenlignet med den innledende doseringsplanen. Femti evaluerbare pasienter som ble behandlet med referanse-forbehandlingsregimet busulfan/fluradabin ± tiotepa, fungerte som aktiv kontrollgruppe. Busulfandosen ble tilpasset pasientens kroppsvekt, og 3,2 til 4,8 mg/kg/dag ble administrert på dag -7, -6, -5 og -4. De fleste forsøkspersonene (84 % i begge grupper) mottok det intensiferte regimet med tiotepa gitt i 2 enkeltdoser med 5 mg/kg kroppsvekt på dag -2. De fleste pasientene var fra 28 dager til 11 år (88,2 % av treosulfangruppen og 80 % i busulfangruppen). Alfa ble ikke kontrollert for multipl testing i denne studien. Fravær av transplantat- (behandlings)-relatert mortalitet frem til dag +100 (primært endepunkt) var 100,0 % (90 % KI 94,3-100,0 %) i treosulfangruppen og 90 % (90 % KI 80,1 %-96,0 %) i busulfangruppen. Total overlevelse ved 1 år var 96,1 % (90 % KI 88,0 %-98,8 %) med treosulfan og 88,0 % med busulfan (90 % KI, 77,9 %-93,7 %). Totalt 2 pasienter (3,9 %) i treosulfangruppen og 2 pasienter (4,0 %) i busulfangruppen opplevde primær graftsvikt, mens sekundære graftsvikter ble rapportert hos 9 pasienter (18,4 %) som fikk treosulfanbasert forbehandling. Forekomsten av komplett donortypekimerisme var sammenlignbar mellom de to gruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon nås maksimalt plasmanivå på slutten av infusjonstiden. Maksimalt plasmanivå (gjennomsnitt ± SD) hos voksne pasienter etter en 2 timers intravenøs infusjon med 10, 12 eller 14 g/m² treosulfan var henholdsvis 306 ± 94 mikrog/ml, 461 ± 102 mikrog/ml og 494 ± 126 mikrog/ml.

Distribusjon

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

Treosulfan bindes ikke til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

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

Treosulfan hemmer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 ved bruk av testosteron som et substrat. Når midazolam ble brukt som substratet, var imidlertid treosulfan en revers hemmer for CYP2C19 og 3A4. Treosulfan hemmer ikke substrattransport via ulike transportproteiner med unntak av P-gp og MATE2 ved svært høye konsentrasjoner.

Eliminasjon

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

Terminal halveringstid ($T_{1/2\beta}$) for intravenøst administrert treosulfan (opptil 47 g/m²) er ca. 2 timer. Omtrent 25–40 % av treosulfandosen utskilles uendret i urinen innen 24 timer, hvorav nesten 90 % de første 6 timene etter administrasjon.

Linearitet/ikke-linearitet

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Konvensjonell doseberegning kun basert på BSA ga en signifikant høyere eksponering (AUC) hos små barn og spedbarn med lav BSA sammenlignet med ungdom og voksne. Dosering av treosulfan hos pediatrike pasienter skal derfor tilpasses BSA (se pkt. 4.2), noe som fører til en sammenlignbar treosulfaneksponering hos barn i alle aldersgrupper, tilsvarende en eksponering for en 3 x 14 g/m² dose hos voksne.

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

PK/PD-evaluering viste ingen signifikant endring i tid til engraftment som en funksjon av AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fire ukers subkronisk intravenøs behandling av rotter førte til hematologiske endringer i form av reduserte nivåer av leukocytter og nøytrofile granulocytter; redusert relativ milt- og thymusvekt i forbindelse med en lymfoid atrofi, og beinmargsdepresjon. Lymfohistiocytisk infiltrasjon i skjelettmuskulaturen og histopatologiske endringer i urinblæren ble observert. Tegn på hematuri ble sett hovedsakelig hos hanndyr.

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

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

Studier av juvenile dyr

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

5 år

Rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning

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

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

Skal ikke oppbevares i kjøleskap (2-8 °C) da dette kan medføre utfelling.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

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

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

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

Trecondi er tilgjengelig i pakninger med 1 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoksiske legemidler.

Instruksjoner for rekonstituering av treosulfan:

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juni 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
1 g
5 g

1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Retningslinjer for trygg destruksjon av antineoplastiske midler må overholdes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Hetteglassetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

1 g
5 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UTLØPSDATO

EXP

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
treosulfan

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Trecondi er og hva det brukes mot

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

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

2. Hva du må vite før du blir gitt Trecondi

Du må ikke få Trecondi:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Trecondi kan øke risikoen for å få ny kreft senere.

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

Du må ikke få levende vaksiner under behandling med treosulfan.

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

Barn og ungdom

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

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

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

Andre legemidler og Trecondi

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

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

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

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Trecondi

Bruk hos voksne

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med fludarabin.

Den anbefalte dosen er 10–14 g/m² kroppsoverflate (beregnet ut fra din høyde og vekt).

Bruk av Trecondi hos barn og ungdom

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med fludarabin og i de fleste tilfeller også sammen med tiotepa. Den anbefalte dosen er 10–14 g/m² kroppsoverflate.

Hvordan Trecondi gis

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkningene av treosulfanbehandling eller transplantasjonsprosedyren omfatter:

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

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

Voksne

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

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

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

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- forstyrrelser i blodsukkerreguleringen inkluderer høyt eller lavt blodsukker
- forvirring

- hjerneblødning, problemer med nervene i armer eller ben med symptomer som nummenhet, redusert eller økt følsomhet, prikking, svie (perifer sensorisk nevropati)
- snurrende følelse (vertigo)
- blåmerker
- væskeansamling rundt lungene (pleuraeffusjon), betennelse i svelget, betennelse eller smerter i strupehodet, hikke
- blødning i munnen, oppblåsthet, munntørrehet
- en type utslett med røde flekker og av og til lilla eller med blemmer i midten (erythema multiforme), kviser, utslett, tørr hud
- muskelsmerter
- smerter i urinveiene
- brystsmerter ikke relatert til problemer med hjertet, smerter
- økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet (legen din vil undersøke dette)

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

- livstruende tilstand etter blodforgiftning (septisk sjokk)
- ulike krefttyper forårsaket av kjemoterapeutisk behandling (sekundær kreft)
- økt surhetsgrad i blodet
- hjernefunksjonsforstyrrelse (encefalopati), rastløse, gjentakende eller ufrivillige bevegelser og rask tale (ekstrapyramidale forstyrrelser), besvimelse, fornemmelse av prikking, stikking eller nummenhet (parestesi)
- tørre øyne
- hjertet pumper ikke nok blod til kroppens behov (hjertesvikt), hjerteinfarkt, væske i posen rundt hjertet (perikardeffusjon)
- blokkering av en blodåre (emboli)
- smerter i svelget, heshet, hoste
- mage-tarmblødning, betennelse i tykktarmen, betennelse i spiserøret, betennelse i endetarmsåpningen
- leverskade forårsaket av legemidler, forstørret lever
- betennelse i huden (dermatitt), død av hudvev, hudsår, bronsefarging av huden
- nyresvikt, betennelse i urinblæren med blødning (hemoragisk cystitt), smerter ved vannlating (dysuri)
- økt blodnivå av laktatdehydrogenase (et stoff som indikerer vevs- eller celledskade)

Barn og ungdom

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

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

- betennelse i slimhinner, spesielt i munnen (med sår), diaré, kvalme, oppkast, buksmerter
- leverskade
- kløe, hårtap
- feber
- økt nivå av et leverenzym (ALAT) i blodet

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- smerter i svelget, neseblødning
- svelgevansker, betennelse i endetarmsåpningen, smerter i munnen
- rødhet og flassing av det meste av huden på kroppen (eksfoliativ dermatitt), en type utslett med flate eller hevede røde klumper på huden (makulopapulært utslett), utslett, rødhet i huden (erytem), elveblest, smerter i huden, bronsefarging av huden
- frysninger

- økte blodnivåer av et leverenzym (ASAT) og bilirubin (et leverpigment, ofte et tegn på leverproblemer), økt C-reaktivt protein (en markør for betennelse i kroppen)

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Trecondi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Trecondi

Virkestoff er treosulfan. Dette legemidlet inneholder ingen andre innholdsstoffer.

Trecondi 1 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver inneholder 1 g treosulfan.

Trecondi 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver inneholder 5 g treosulfan.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 50 mg treosulfan.

Hvordan Trecondi ser ut og innholdet i pakningen

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tlf.: +49 4103 8006-0
Faks.: +49 4103 8006-100
E-post: contact@medac.de

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

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

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

Gravid personell skal ekskluderes fra håndtering av cytotoksiske legemidler.

Instruksjoner for rekonstituering av treosulfan:

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

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

Rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning

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

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

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

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

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