

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Treosulfan Tillomed 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 5 g treosulfaania.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg treosulfaania.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen, kiteinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Treosulfaani on käyttöaiheinen pitkälle edenneen epiteliaalisen munasarjasyövän palliatiiviseen hoitoon vähintään yhden vakiohoidon jälkeen.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Treosulfaani-monoterapian annos on 5–8 g/m².

Annosta pitää vähentää tasolle 6 g/m² tai pienemmäksi potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten esihoito myelosuppressiivisilla aineilla tai sädehoidolla, ja heikentynyt toimintatila.

Hoito pitää toistaa kerran 3–4 viikossa.

Yhdessä sisplatiinin kanssa treosulfaaniannoksen pitää olla 5 g/m², ja hoitojaksot pitää toistaa kerran 3–4 viikossa.

Hoidon kesto

Yleensä treosulfaania annetaan 6 hoitjakson ajan.

Jos sairaus etenee ja/tai ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia, hoito pitää lopettaa.

Annoksen muuttaminen

Jos treosulfaanin antamisen jälkeen valkosolujen määrä laskee alle arvon 1 000/μl (1,0 x 10⁹/L) ja/tai verihiutaleiden määrä laskee alle arvon 25 000/μl (25,0 x 10⁹/L), seuraavaa annosta pitää vähentää 1 g/m²:llä.

Hoitoa ei pidä antaa, jos valkosolujen määrä on alle 3 500/μl (3,5 x 10⁹/L) tai verihiutaleiden määrä on alle 100 000/μl (100,0 x 10⁹/L) kolmen viikon jälkeen. Viikon kuluttua verenkuvaa pitää mitata uudelleen, ja hoito voidaan käynnistää uudelleen, jos veriarvot ovat tyydyttävät.

Jos arvot ovat ennallaan, treosulfaaniannos pitää vähentää annokseen 6 g/m² monoterapian yhteydessä ja annokseen 3 g/m² yhdessä sisplatiinin kanssa.

Jos hoidon aikana valkosolujen määrä ei laske alle tason 3 500/μl (3,5 x 10⁹/L) ja/tai verihiutaleiden määrä ei laske alle tason 100 000/μl (100,0 x 10⁹/L), annosta voidaan seuraavalle hoitajaksolle lisätä 1 g/m²:llä.

Iäkkäät ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Treosulfaani erittyy munuaisten kautta. Veriarvoja pitää seurata huolellisesti iäkkäillä ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja annosta säätää vastaavasti.

Pediatriset potilaat

Treosulfaania ei suositella käytettäväksi lapsille.

Antotapa

Treosulfan Tillomed pitää antaa suonensisäisenä infuusiona 15–30 minuutin jakson aikana.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Vakava ja pysyvä luuydinlama.

Imetys

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektioriskit

Infektioriskit (sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot) kasvavat.

Vaikutukset veriarvoihin ja veren kuvan seuraaminen

Treosulfaanin annosta rajoittava haittavaikutus on myelosuppressio, joka on yleensä korjaantuva. Se ilmenee valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemisenä ja hemoglobiiniarvon laskuna. Valkosolujen ja verihiutaleiden määrät saavuttavat yleensä pohjatason 28 vuorokauden kuluttua.

Koska luuytimen toiminnan esto on kumuloituvaa, veren kuvaa pitää seurata tiheämmin välein kolmannelta hoitajaksosta alkaen.

Tämä on erityisen tärkeää, jos treosulfaania käytetään yhdessä muiden luuytimen toimintaa estävien hoitojen kuten sädehoidon kanssa.

Syöpäriski

Pitkäaikaisen hoidon aikana suun kautta annettavilla treosulfaaniannoksilla, kahdeksalle potilaalle (1,4 %:lle 553 potilaasta) kehittyi akuutti ei-lymfaattinen leukemia. Riski riippui treosulfaanin kumulatiivisesta annoksesta. Lisäksi on raportoitu yksittäisiä myelooman, myeloproliferatiivisten sairauksien ja myelodysplastisen oireyhtymän tapauksia.

Sydäntoksisuus

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, etteikö yksi kardiomyopatiatapaus olisi liittynyt treosulfaaniin.

Keuhkotoksisuus

Jos potilaalle kehittyy allerginen alveoliitti tai keuhkofibroosi, treosulfaanihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Kystiitin riski

Hemorragisen kystiitin mahdollisen kehittymisen vuoksi potilaita kehoitetaan juomaan enemmän nesteitä 24 tunnin ajan suonensisäisen infuusion jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska treosulfaani erittyy munuaisten kautta, veriarvoja pitää seurata huolella munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja annosta on säädettävä vastaavasti (ks. kohta 4.2.).

Käyttö elävien rokotteiden kanssa

Sytostaattihoito voi lisätä yleistyneen infektion riskiä rokotuksen jälkeen käytettäessä eläviä rokotteita. Eläviä rokotteita ei siksi pitäisi käyttää treosulfaania saavilla potilailla.

Ekstravasaatio

Infuusion aikana on huolellisesti käytettävä virheetöntä tekniikkaa, sillä treosulfaaniliuoksen purkautuessa suonta ympäröivään kudokseen seurauksena voi olla kivuliaita tulehdusreaktioita.

Ehkäisy

Hedelmällisten naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon jälkeen. (ks. kohta 4.6.)

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdellä potilaalla samanaikainen treosulfaanin antaminen heikensi ibuprofeenin/klorokiinin vaikutusta.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmälliset naiset

Hedelmällisten naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon jälkeen. (ks. kohta 4.4.)

Raskaus

Treosulfaanin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai tietoja on vain rajallinen määrä. Eläintutkimukset eivät ole riittäviä lisääntymistoksisuuden määrittämisen suhteen (ks. kohta 5.3).

Ihmiskokemusten perusteella treosulfaanilla, kuten kaikilla alkyloivilla aineilla, on mutageeninen potentiaali.

Treosulfaania ei saa käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä treosulfaanihoitoa.

Jos raskaus tapahtuu treosulfaanihoidon aikana tai sen jälkeen, geneettisen neuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Imetys

Treosulfaanin vaikutuksista ihmisen maitoon ei ole tietoja.

Treosulfaani on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tähän mennessä tietoja ei ole saatavana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Treosulfaanin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Jos potilas kärsii pahoinvoinnista tai oksentelusta, hänen ajokykynsä tai koneidenkäyttökykynsä voi olla heikentynyt.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat myelosuppressio ja ruoansulatuselimistön vaivat. Ne ovat yleensä lieviä ja menevät ohi treosulfaanihoidon päätyttyä. Luuydinloma on annosta rajoittava treosulfaanin haittavaikutus.

Haittavaikutustaulukko

Yleisyys

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan.

| Elinryhmä | Yleisyys |
|--|--|
| Infektiot | <i>Yleinen:</i> Infektiot (sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot) <i>Hyvin harvinainen:</i> Sepsis |
| Kasvaimet, hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittämättömät (mukaan lukien kystat ja polyypit) | <i>Melko harvinainen:</i> Hoitoon liittyvät toissijaiset syövät (akuutti ei-lymfaattinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, myelooma, myeloproliferatiivinen oireyhtymä) |
| Veri ja imukudos | <i>Hyvin yleinen:</i> Myelosuppressio (leukosytopenia, trombositopenia, anemia) <i>Harvinainen:</i> Pansytopenia |
| Immuunijärjestelmä | <i>Harvinainen:</i> Allergiset reaktiot |
| Umpieritysjärjestelmä | <i>Hyvin harvinainen:</i> Addisonin tauti |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | <i>Hyvin harvinainen:</i> Hypoglykemia |

| | |
|---|--|
| Hermosto | <i>Hyvin harvinainen:</i> Parestesia |
| Sydän- ja verenkiertoelimistö | <i>Hyvin harvinainen:</i> Kardiomyopatia |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <i>Hyvin harvinainen:</i> Keuhkofibroosi, alveoliitti, keuhkokuume |
| Ruoansulatuselimistö | <i>Hyvin yleinen:</i> Oksentelu, pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen ravitseminen | <i>Hyvin yleinen:</i> Karvojen lähtö (yleensä lievä), ihon tummuminen <i>Hyvin harvinainen:</i> Skleroderma, psoriasiksen alkaminen, eryteema, Nokkosihottuma |
| Munuaiset ja virtsatiet | <i>Hyvin harvinainen:</i> Hemorraginen kystiitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | <i>Hyvin harvinainen:</i> Vilustumista muistuttava oireet, paikalliset kivuliaat tulehdusreaktiot (ekstravasaation yhteydessä) |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Treosulfaanin akuutista yliannostuksesta ei ole kokemusta, mutta on odotettavissa, että haittavaikutuksia kuten pahoinvointia, oksentelua ja gastriittia voi esiintyä. Pitkään annetut tai liialliset hoitoannokset voivat aiheuttaa luuydinlaman, joka joskus on ollut parantumaton. Lääkevalmisteen käyttö pitää lopettaa ja potilaalle pitää antaa verensiirto sekä yleisiä tukitoimia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, syöpälääkkeet, alkyylisulfonaatit

ATC-koodi: L01 AB02

Vaikutusmekanismi

Treosulfaani on kaksivaikutteinen syöpälääke, jonka on osoitettu vaikuttavan solunsalpaajana eläinkasvainseulonnoissa ja kliinisissä tutkimuksissa. Treosulfaanin vaikutus johtuu epoksidiyhdisteiden muodostumisesta *in vivo*.

Treosulfaani muuttuu *in vitro* fysiologisissa olosuhteissa (pH 7,4; 37 °C) ei-entsymaattisesti monoepoksidin kautta diepoksidiiksi (diepoksibutaani), jonka puoliutumisaika on 2,2 tuntia.

Muodostuneet epoksidit reagoivat DNA:n nukleofiilisten keskusten kanssa ja aiheuttavat toissijaisten biologisten mekanismien kautta solunsalpaajavaikutuksen. On tärkeää, että *in vivo* ensiksi muodostunut monoepoksidi voi jo alkyloida DNA:n nukleofiilisen keskuksen. Tämä kiinnittää yhdisteen tähän keskuksen kemiallisella reaktiolla ennen toisen epoksidin muodostumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Treosulfaanilla on laaja-alainen solua salpaava ja leukemiaa torjuva vaikutus. Solua salpaava vaikutus osoitettiin siirrettyillä hiiren ja rotan lymfoomilla/leukemioilla, sarkoomilla ja hepatoomilla, ihmisten kasvaimien ksenografeilla, ihmisten kasvaimien biopsioilla ja solulinjoilla. Treosulfaani on tehokas *in vivo* annettuna intraperitoneaalisesti, suonensisäisesti samoin kuin suun kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Treosulfaanin kliininen teho yhdessä sisplatiinin kanssa munasarjasyövistä kärsivillä potilailla osoitettiin suuressa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa. Yhteensä 519 potilasta satunnaistettiin saamaan sisplatiinia (70 mg/m²) yhdessä joko treosulfaanin (5 g/m²; PT-kuuri) tai syklofosfamidin (1 g/m²; PC-kuuri) kanssa.

Molemmat kuurit annettiin 4 viikon välein. 5 vuoden mediaaniseurannan jälkeen 366 potilasta (PC: 179; PT: 187) voitiin arvioida tehon ja 290 potilasta (PC: 135; PT: 155) turvallisuuden osalta.

Mediaaniaika progressioon (ensisijainen päätepiste) oli pitempi sisplatiinin ja treosulfaanin yhdistelmällä (20,6 vs 15,1 kuukautta). Tämä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä (P = 0,3).

Vastetasoissa ei voitu havaita mitään eroa kuurien välillä.

Yleinen selviytyminen ei eronnut kahden hoitohaaran välillä (29,4 vs 33,5 kuukautta; P = 0,8). PC-haarassa havaittiin merkittävästi enemmän karvan menetystä (P = 0,0001), PT-haarassa enemmän leukosytopeniaa (P = 0,01). Elämän laatu oli parempi treosulfaania sisältävällä kuurilla hoidetuilla potilailla.

Suonensisäisesti annetun treosulfaanimonoterapian teho (5–7 g/m²; kerran 4 viikossa) osoitettiin vaiheen II tutkimuksessa 88 esihoidetulla potilaalla (80 arvioitavissa tehon osalta), joilla oli pitkälle kehittynyt munasarjasyöpä. Tutkimuksessa oli 2 täydellistä ja 13 osittaista vastetta, joten objektiivinen vastetaso oli 19 %. Vasteen antaneiden potilaiden keskuudessa mediaaniselviytymisaika oli 41 kuukautta. Kolmellakymmenelläneljällä prosentilla potilaista oli vakaa sairaus ja selviytymisajan mediaani 18 kuukautta.

48 naisella, joilla sairaus oli etenevä 12 kuukautta ensisijaisen hoidon jälkeen, saavutettiin 19 %:n vastetaso, ja vakaan sairauden osalta 31 %:n vastetaso. Myrkylliset haittavaikutukset olivat harvinaisia ja voimakkuudeltaan kohtalaisia. Hengenvaarallista myelosuppressiota, oksentelua, jota ei voitu hoitaa, tai karvan lähtöä ei havaittu.

Pediatriset potilaat

Treosulfaanin tehoa ja turvallisuutta pediatriisilla syöpäpotilailla ei ole osoitettu.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Treosulfaanin imeytyminen suun kautta on erinomainen ja biosaatavuus lähes 100 %.

Jakautuminen

Suonensisäisen annon jälkeen treosulfaani jakautuu nopeasti kehoon. Treosulfaani ei sitoudu plasmaproteiineihin.

Biotransformaatio

Normaaleissa fysiologisissa olosuhteissa (pH 7,4, lämpötila 37 °C) treosulfaani muuntuu spontaanisti (ei-entsyymaattisesti) farmakologisesti epäaktiivisesta treosulfaanista aktiiviseksi monoepoksidi-välimuodoksi ja lopulta L-diepoksibutaaniksi.

Pitoisuuksilla enintään 100 µM treosulfaanilla ei ollut mitään yksiselitteistä vaikutusta CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- tai 3A4-toimintoihin *in vitro*.

Eliminaatio

Suonensisäisesti annetun treosulfaanin (8 g/m²) keskimääräinen (± SD) lopullinen puoliintumisaika (t_{1/2β}) on 1,94 ± 0,99 tuntia ja muuttumattoman treosulfaanin kumulatiivinen munuaisten eliminaatio on noin 25 % (5–49 %).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Hiirillä oraalinen LD₅₀ on 3 360 mg treosulfaania/kehopainon kg ja suonensisäinen LD₅₀ >2 500 mg treosulfaania/kehopainon kg.

Rotilla oraalinen LD₅₀ on 2 575 mg treosulfaania/kehopainon kg ja intraperitoniaalinen LD₅₀ >2 860 mg treosulfaania/kehopainon kg.

Subakuutti toksisuus

Apinoilla, jotka saivat subakuutin annoksen (56–111 mg/kg/päivä), hematopoeettinen järjestelmä vahingoittui. Suuremmilla annoksilla (222–445 mg/kg/päivä) havaittiin ripulia, anoreksiaa ja huomattavaa painon menetystä.

Krooninen toksisuus

Treosulfaanin antaminen rotille seitsemän kuukauden ajan aiheutti uroksilla spermiogeneesin heikentymistä ja naarailta kuukautiskierron häiriöitä. Vaikutuksia muihin elimiin ei havaittu.

Tuumorigeeninen ja mutageeninen potentiaali

Pitkäaikaisessa hoidossa suun kautta annetuilla treosulfaaniannoksilla havaittiin akuutti ei-lymfaattinen leukemia 1,4 %:lla potilaista.

Treosulfaanilla, kuten muillakin sytostaattisilla aineilla, joilla on alkyloivia ominaisuuksia, on mutageeninen potentiaali. Siksi hedelmällisten naispotilaiden pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Lisääntymistoksisuus

Treosulfaania ei ole testattu lisääntymistoksisuuden osalta eläinkokeissa. Rotilla tehtyjen kroonisen toksisuuden testeissä todettiin kuitenkin viivästynyttä spermiogeneesiä sekä keltarauhasten ja follikkelien puuttumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Ei ole.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3. Kesto aika

Myyntipakkaukseen pakattu lääkevalmiste:

2 vuotta

Käyttökuntoon saatetut liuokset

Älä säilytä käyttökuntoon saatettua tuotetta jääkaapissa (2–8 °C), sillä se voi aiheuttaa saostumisen. Liuosta, jossa on mitään merkkejä saostumisesta, ei saa käyttää.

Älä säilytä kylmässä.

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 30 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna käyttövalmiiksi saatettu tuote tulisi käyttää välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattamisen tapa poista mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

100 ml tyyppin I kirkas, valettu, kylmäkuivauslasipullo, jossa on 20 mm bromobutyylimikrokorkki, ja joka on suljettu 20 mm irti napsautettavalla sinetillä. Injektiopullot saattavat olla pakattuna muoviseen alustaan kutistekalvolla. Muovinen päällyspakkaus ei ole kosketuksissa lääkevalmisteen kanssa. Se suojaa injektiopulloa kuljetuksen aikana, mikä parantaa hoitohenkilökunnan ja farmaseuttisen henkilökunnan turvallisuutta lääkevalmistetta käsiteltäessä.

Treosulfan Tillomed on saatavilla 1 pullon tai 5 pullon ulkopakkauksissa.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Treosulfan Tillomedia käytetään laskimonsisäiseen infuusioon sen jälkeen, kun se on liuotettu 100 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön.

Tarkasta silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Käyttökuntoon saatettua liuosta, jossa näkyy saostumisen merkkejä, ei saa käyttää ja se pitää hävittää vaarallisen jätteen hävittämistä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. alla).

Kertakäyttöinen, hävitä käyttämätön sisältö.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kuten kaikkien sytotoksisten aineiden kanssa, Treosulfan Tillomedia käsiteltäessä pitää noudattaa tarvittavia varotoimia.

Ohjeita solunsalpaajien turvalliseen käsittelyyn:

1. Koulutetun henkilökunnan pitää saattaa lääkevalmiste käyttövalmiiksi.
2. Käyttövalmiiksi saattaminen pitää tehdä siihen varatulla alueella.
3. Tarvittavia suojakäsineitä, hengityssuojia ja suojavaatteita tulee käyttää.
4. Lääkevalmistetta ei saa päästää kosketuksiin silmien kanssa. Mikäli seosta pääsee kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, kyseinen alue on huuhdeltava suurella määrällä vettä tai normaalia suolaliuosta. Mietoa voidetta voidaan käyttää ihon ohimenevän pistelyn hoitamiseen. Jos tuotetta joutuu silmiin, on hakeuduttava lääkärin hoitoon.
5. Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä sytotoksisia valmisteita.
6. Sytotoksisten lääkevalmisteiden sekoittamiseen käytettyjen tarvikkeiden (ruiskut, neulat jne.) hävittäminen on tehtävä huolellisesti ja ryhtyen riittäviin varotoimiin.
7. Työskentelyalue pitää peittää kertakäyttöisellä, muovitaustaisella ja imukykyisellä paperilla.
8. Käytä vain ruiskuja ja infuusiovälineitä, joissa on Luer-liittimet. Suuriaukkoisia neuloja suositellaan paineen ja mahdollisen aerosolin muodostumisen minimoimiseksi. Jälkimmäistä voidaan ehkäistä myös käyttämällä ilmanpoistoneulaa.

Ohjeet Treosulfan Tillomedin käyttövalmiiksi saattamiseksi

Liukenemisiongelmienvälttämiseksi pitää huomioida seuraavat seikat.

1. Liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) lämmitetään lämpötilaan 25–30 °C (ei lämpimämmäksi!) käyttämällä vesihaudetta.
 2. Treosulfan Tillomed irrotetaan varovasti injektiopullon sisäpinnalta ravistamalla.
Tämä on erittäin tärkeä vaihe, sillä pintaan tarttuneen jauheen kostuminen aiheuttaa paakkuuntumista. Mikäli paakkuuntumista esiintyy, pulloa on ravistettava pitkään ja voimakkaasti.
 3. Kaksipuolisen kanyylin toinen puoli laitetaan vesipullon kumikorkkiin. Treosulfan Tillomed -pullo laitetaan sitten kanyylin toiseen päähän ylösalaisin. Kokonaisuus käännetään ja veden annetaan valua alempaan pulloon samalla, kun sitä ravistetaan kevyesti.
- Näitä ohjeita noudatettaessa koko sekoittamistoimenpiteen ei pitäisi kestää yli 2 minuuttia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36391

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Treosulfan Tillomed 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 5 g treosulfan.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 50 mg treosulfan.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

En vit kristallisk kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Treosulfan är avsett för palliativ behandling vid framskriden epitelial ovarialcancer efter minst en tidigare linjes standardbehandling.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av treosulfan som monoterapi är 5–8 g/m².

Dosen ska reduceras till 6 g/m² eller mindre till patienter med riskfaktorer såsom tidigare behandling med myelosuppressiva medel eller strålbehandling före behandlingen och nedsatt allmäntillstånd.

Behandlingen ska upprepas var tredje till fjärde vecka.

I kombination med cisplatin ska treosulfan doseras vid 5 g/m² med cykler som upprepas var 3–4 vecka.

Behandlingstid

Vanligen ges 6 behandlingskuror med treosulfan.

Vid progressiv sjukdom och/eller förekomst av icke-tolerabla biverkningar måste behandlingen avbrytas.

Dosjustering

Om antalet leukocyter sjunker till under 1 000/μl (1,0 x 10⁹/L) och/eller antalet trombocyter sjunker till under 25 000/μl (25,0 x 10⁹/L) efter administrering av treosulfan ska följande dos sänkas med 1 g/m².

Behandlingen får inte ges om antalet leukocyter är under 3 500/μl (3,5 x 10⁹/L) eller antalet trombocyter är under 100 000/μl (100,0 x 10⁹/L) efter tre veckor. Blodvärdena ska kontrolleras igen efter en veckas intervall, då behandlingen kan återupptas igen om de hematologiska parametrarna är tillfredsställande.

Om värdena efter detta fortfarande är oförändrade måste treosulfandosen sänkas till 6 g/m² vid monoterapi och till 3 g/m² i kombination med cisplatin.

Om antalet leukocyter under behandlingen inte sjunker till under 3 500/μl (3,5 x 10⁹/L) och/eller antalet trombocyter inte sjunker till under 100 000/μl (100,0 x 10⁹/L) kan dosen i den följande behandlingsskuren höjas med 1 g/m².

Äldre och patienter med nedsatt njurfunktion

Treosulfan utsöndras via njurarna. Blodvärdena ska övervakas noga hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras därefter.

Pediatrik population

Treosulfan rekommenderas inte till barn.

Administreringssätt

Treosulfan Tillomed ska administreras genom intravenös infusion under 15 till 30 minuter.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Svår och långvarig benmärgsdepression.

Amning.

4.4. Varningar och försiktighet

Infektionsrisk

Risken för infektioner (svamp-, virus- och bakterieinfektioner) är förhöjd.

Hematologiska effekter och kontroll av blodvärden

Den dosbegränsande biverkningen av treosulfan är myelosuppression som vanligen är reversibel. Den manifesteras genom minskat antal leukocyter och trombocyter och sänkt hemoglobin. Leukocyterna och trombocyterna uppnår vanligen sin baslinjenivå efter 28 dagar.

Eftersom hämningen av benmärgsfunktionen är kumulativ ska blodvärdet kontrolleras vid kortare intervaller med start vid den tredje behandlingsskuren.

Detta är särskilt viktigt om treosulfan kombineras med andra typer av behandlingar som suppresserar benmärgsfunktionen såsom strålbehandling.

Risk för malignitet

Under långtidsbehandling med orala doser treosulfan utvecklade åtta patienter (1,4 % av 553 patienter) en akut icke-lymfatisk leukemi. Risken var beroende av den kumulativa treosulfandosen. Enstaka fall med myelom, myeloproliferativ sjukdom och myelodysplastiskt syndrom har dessutom rapporterats.

Hjärttoxicitet

Det kan inte uteslutas att ett fall av kardiomyopati var kopplat till treosulfan.

Lungtoxicitet

Om allergisk alveolit eller lungfibros utvecklas ska treosulfan sättas ut permanent.

Risk för cystit

På grund av risken att utveckla hemorragisk cystit rekommenderas patienterna att dricka mer vätska under upp till 24 timmar efter intravenös infusion.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom treosulfan utsöndras genom njurarna ska blodvärden kontrolleras noga hos patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras därefter (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning med levande vacciner

Cytostatikabehandling kan öka risken för generaliserad infektion efter immunisering med användning av levande vacciner. Levande vacciner ska därför inte användas för patienter som får treosulfan.

Extravasering

Noggrannhet måste iakttas så att korrekt teknik används under infusion eftersom smärtsamma inflammatoriska reaktioner kan uppstå till följd av extravasering av treosulfanlösning i omgivande vävnad.

Förebyggande av graviditet

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under de första sex månaderna efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos en patient minskade effekten av ibuprofen/klorokin vid samtidig administrering av treosulfan.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under de första sex månaderna efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data för användning av Treosulfan hos gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Baserat på användning hos människor har Treosulfan, som alla alkylerande medel, mutagen potential.

Treosulfan ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med Treosulfan.

Om graviditet inträffar under eller efter behandling med Treosulfan bör möjligheten till genetisk rådgivning övervägas.

Amning

Det är inte känt om Treosulfan utsöndras i bröstmjolk.

Treosulfan är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Hittills finns inga data tillgängliga.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data finns tillgängliga om effekten av treosulfan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan påverkas vid illamående och kräkning.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är myelosuppression och gastrointestinala besvär. Dessa är vanligen lindriga och försvinner efter behandling med treosulfan. Benmargssuppression är den dosbegränsande biverkningen av treosulfan.

Lista över biverkningar i tabellform

Frekvens

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

| Organklass | Frekvens |
|---|--|
| Infektioner och infestationer | <i>Vanliga:</i> Infektioner (svamp-, virus- och bakterieinfektioner) <i>Mycket sällsynta:</i> Sepsis |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | <i>Mindre vanliga:</i> Behandlingsrelaterade sekundära maligniteter (akut icke-lymfatisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom, myelom, myeloproliferativ sjukdom) |
| Blodet och lymfsystemet | <i>Mycket vanliga:</i> Myelosuppression (leukocytopeni, trombocytopeni, anemi) <i>Sällsynta:</i> Pancytopeni |
| Immunsystemet | <i>Sällsynta:</i> Allergiska reaktioner |
| Endokrina systemet | <i>Mycket sällsynta:</i> Addisons sjukdom |
| Metabolism och nutrition | <i>Mycket sällsynta:</i> Hypoglykemi |
| Centrala och perifera nervsystemet | <i>Mycket sällsynta:</i> Parestesi |
| Hjärtat | <i>Mycket sällsynta:</i> Kardiomyopati |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <i>Mycket sällsynta:</i> Lungfibros, alveolit, pneumoni |
| Magtarmkanalen | <i>Mycket vanliga:</i> Kräkningar, illamående |
| Hud och subkutan vävnad | <i>Mycket vanliga:</i> Alopeci (vanligen lindrig), bronsfärgad hudpigmentering |

| | |
|---|--|
| | <i>Mycket sällsynta:</i> Sklerodermi, utlösande av psoriasis, erytem, urtikaria |
| Njurar och urinvägar | <i>Mycket sällsynta:</i> Hemorragisk cystit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | <i>Mycket sällsynta:</i> Influensaliknande symtom, lokala smärtsamma inflammatoriska reaktioner (vid extravasering) |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

| Sverige | Finland |
|--|--|
| Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala Webbplats: www.lakemedelsverket.se | webbplats: www.fimea.fi Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret PB 55 00034 FIMEA |

4.9. Överdoser

Erfarenhet av akut överdos av treosulfan saknas men det förväntas att biverkningar såsom illamående, kräkningar och gastrit kan förekomma. Förlängda eller för höga terapeutiska doser kan resultera i benmärgsdepression som ibland har varit irreversibelt. Läkemedlet ska sättas ut och blodtransfusion samt allmänt understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkylerande medel, alkylsulfonater
ATC-kod: L01 AB02

Verkningsmekanism

Treosulfan är ett bifunktionellt alkylerande medel som har visat sig ha en antineoplastisk aktivitet vid tumörskärmning på djur och i kliniska prövningar. Treosulfans aktivitet beror på bildandet av epoxidföreningar *in vivo*.

Treosulfan omvandlas *in vitro* under fysiologiska förhållanden (pH 7,4, 37 °C) icke-enzymatiskt via en monoepoxid till diepoxiden (diepoxibutan) med en halveringstid på 2,2 timmar.

De bildade epoxiderna reagerar med nukleofila centra i DNA och svarar via sekundära biologiska mekanismer för den antineoplastiska effekten. Det är viktigt att monoepoxiden *in vivo* som först bildas redan kan alkylera ett nukleofilt center i DNA. Detta fixerar föreningen till detta center genom kemisk reaktion innan den andra epoxidringen bildas.

Farmakodynamisk effekt

Treosulfan har en bred antineoplastisk och antileukemisk aktivitet. Antineoplastisk aktivitet påvisades mot lymfom/leukemi, sarkom och hepatom i transplanterad mus och råtta, humana tumörxenografer, humana tumörbiopsier och cellinjer. Treosulfan är effektivt *in vivo* när det administreras intraperitonealt, intravenöst samt oralt.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av treosulfan i kombination med cisplatin i patienter med ovarialcancer konstaterades i en stor randomiserad klinisk prövning. Totalt 519 patienter randomiserades till att få cisplatin (70 mg/m²) i kombination med antingen treosulfan (5 g/m², PT-regim) eller cyklofosamid (1 g/m², PC-regim).

Båda behandlingsregimerna gavs vid 4-veckorsintervall. Efter medianuppföljning på 5 år kunde 366 patienter (PC: 179, PT: 187) utvärderas för effekt och 290 patienter (PC: 135, PT: 155) för säkerhet.

Mediantiden till progression (det primära effektmåttet) var längre med kombinationen cisplatin/treosulfan (20,6 jämfört med 15,1 månader). Denna skillnad var emellertid inte statistiskt signifikant (P = 0,3).

Inga skillnader i svarsfrekvens kunde upptäckas mellan de båda behandlingsregimerna.

Det var ingen skillnad i total överlevnad mellan behandlingsarmarna (29,4 jämfört med 33,5 månader, P = 0,8). I PC-armen observerades mer hårfall (P = 0,0001), i PT-armen mer leukocytopeni (P = 0,01). Livskvaliteten var bättre hos patienter som behandlades i regimen med treosulfan.

Effekten av intravenös administrering av treosulfan som monoterapi (5–7 g/m², var 4:e vecka) påvisades i en fas II-studie på 88 förbehandlade patienter (80 utvärderingsbara för effekt) med framskriden ovarialcancer. Där fanns 2 fullständiga och 13 partiella svar som utgjorde en objektiv svarsfrekvens på 19 %. Bland svarande patienter var mediantiden för överlevnad 41 månader. Trettiofyra procent av patienterna hade en stabil sjukdom med en mediantid för överlevnad på 18 månader.

Hos 48 kvinnor med progressiv sjukdom inom 12 månader efter primärbehandling kunde en svarsfrekvens på 19 % och stabil sjukdom hos 31 % uppnås. Toxiska biverkningar var sällsynta och hade måttlig intensitet. Livshotande myelosuppression, behandlingsresistent kräkning och alopeci observerades inte.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten för treosulfan hos pediatrika tumörpatienter har inte fastställts.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral absorption av treosulfan är utmärkt med en biotillgänglighet på nära 100 %.

Distribution

Efter intravenös administrering fördelas treosulfan snabbt i kroppen. Treosulfan binder inte till plasmaproteiner.

Metabolism

Under fysiologiska förhållanden (pH 7,4, temperatur 37 °C) omvandlas treosulfan spontant (icke-enzymatiskt) från det farmakologiskt inaktiva treosulfan till en aktiv intermediär monoepoxid och slutligen till L-diepoxibutan.

Vid koncentrationer på upp till 100 µM hade treosulfan ingen otvetydig effekt på antingen CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- eller 3A4-aktiviteter *in vitro*.

Eliminering

Den genomsnittliga (± SD) terminala halveringstiden ($t_{1/2\beta}$) för intravenöst administrerat treosulfan (8 g/m²) är $1,94 \pm 0,99$ timmar med kumulativ eliminering via njurarna av oförändrat treosulfan på ungefär 25 % (intervall 5–49 %).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

I möss är den orala LD₅₀ 3 360 mg treosulfan/kg kroppsvikt och den intravenösa LD₅₀ > 2 500 mg treosulfan/kg kroppsvikt.

I råttor är den orala LD₅₀ 2 575 mg treosulfan/kg kroppsvikt och den intraperitoneala LD₅₀ > 2 860 mg treosulfan/kg kroppsvikt.

Subakut toxicitet

I apor som fick en subakut dos (56–111 mg/kg/dag) skadades det hematopoetiska systemet. Vid högre doser (222–445 mg/kg/dag) noterades även diarré, anorexi och markant viktnedgång.

Kronisk toxicitet

Administrering av treosulfan till råttor under sju månader ledde till en minskad spermioenes hos hannar och cykelrubbingar hos honor. Alla andra organ var oförändrade.

Tumörogen och mutagen potential

Under långtidsbehandling med orala doser treosulfan observerades en akut icke-lymfatisk leukemi hos 1,4 % av patienterna.

Treosulfan, liksom andra cytostatikamedel med alkylerande egenskaper, har en mutagen potential. Fertila patienter måste därför använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.

Reproduktionstoxicitet

Treosulfan har inte testats för reproduktionstoxicitet i djurexperiment. Under test av kronisk toxicitet på råttor har dock en försenad spermioenes och avsaknad av gulkroppar och folliklar fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3. Hållbarhet

Läkemedel i originalförpackning:

2 år.

Beredda lösningar

Förvara inte det beredda läkemedlet i kylskåp (2–8 °C) eftersom detta kan orsaka utfällning. Lösningar som visar tecken på utfällning får inte användas.

Förvaras i skydd mot kyla.

Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats under 12 timmar vid 30 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är hållbarhetstiden och förvaringsförhållandena användarens ansvar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

100 ml formpressad klar injektionsflaska av lyoglas av typ I med en 20 mm kork av bromobutylgummi förseglad med en 20 mm avknäppbar försegling. Injektionsflaskorna kan eventuellt vara försedda med ett hölje/en nederdel (puck) av krympplast. Detta plasthölje kommer aldrig i kontakt med läkemedlet och syftet med höljet är att ge extra skydd under transporter. Detta ökar säkerheten för vård- och apotekspersonal som hanterar läkemedlet.

Treosulfan Tillomed finns i kartonger innehållande 1 eller 5 injektionsflaskor.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Treosulfan Tillomed används för intravenös infusion efter att det har upplösts i 100 ml vatten för injektionsvätskor.

Den beredda lösningen är en klar och färglös lösning.

Inspektera visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

Ingen beredd lösning som visar tecken på utfällning får användas och ska destrueras enligt gällande anvisningar för kassering av riskavfall (se nedan).

Endast avsett för engångsbruk. Ej använt innehåll ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Liksom med alla cytotoxiska substanser ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas vid hantering av Treosulfan Tillomed.

Riktlinjer för säker hantering av cytostatika:

1. Utbildad personal ska bereda läkemedlet.
2. Detta ska göras på därför avsedd plats.
3. Korrekta skyddshandskar, -masker och -kläder ska bäras.
4. Försiktighetsåtgärder ska vidtas för att förhindra att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Om lösningen kommer i kontakt med huden eller ögonen, det drabbade området ska sköljas med rikliga mängder vatten eller fysiologisk koksaltlösning. En mild kräm kan användas för att behandla den övergående stickande känslan i huden. Uppsök sjukvården om ögonen är påverkade.

5. Cytotoxiska beredningar får inte hanteras av personal som kan vara gravid.
6. Adekvata försiktighetsåtgärder ska vidtas vid kassering av föremål (sprutor, kanyler mm.) som använts för att bereda cytotoxiska läkemedel.
7. Arbetsytan ska täckas med absorberande papper med plastad baksida för engångsbruk.
8. Luerlåskopplingar ska användas på alla sprutor och set. Grova kanyler rekommenderas för att minimera tryck och möjligt bildande av aerosoler. Det senare kan också minskas genom användning av luftningskanyl.

Instruktioner för beredning av Treosulfan Tillomed

För att förhindra löslighetsproblem under beredning ska följande aspekter tas hänsyn till.

1. Spädningsvätskan, vatten för injektionsvätskor, värms upp till 25–30 °C (inte högre) genom användning av vattenbad.
2. Treosulfan Tillomed avlägsnas försiktigt från infusionsflaskans inneryta genom att injektionsflaskan skakas.

Denna procedur är mycket viktig eftersom fuktande av pulver som fastnar på ytan resulterar i klumpar. Om klumpar bildas måste injektionsflaskan skakas länge och kraftigt.

3. Den dubbelsidiga kanylens ena sida sticks ned i gummikorken på injektionsflaskan med vatten. Injektionsflaskan med Treosulfan Tillomed placeras därefter på kanylens andra ände upp och ned. Hela konstruktionen vänds upp och ned och vattnet rinner in i den nedre injektionsflaskan medan injektionsflaskan skakas försiktigt.

Genom att följa dessa instruktioner tar hela beredningen inte mer än 2 minuter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36391

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.4.2019

10. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET: DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.09.2020