

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 administreringssätt

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 1000/μl ($1,0 \times 10^9/L$) och/eller antalet trombocyter sjunker till under 25 000/μl ($25,0 \times 10^9/L$) efter administrering av treosulfan ska följande dos sänkas med 1 g/m².

Behandlingen får inte ges om antalet leukocyter är under 3 500/μl ($3,5 \times 10^9/L$) eller antalet trombocyter är under 100 000/μl ($100,0 \times 10^9/L$) 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 behandlingskuren 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.

Pediatrisk 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 (se avsnitt 4.6).

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 behandlingskuren.

Detta är särskilt viktigt om treosulfan kombineras med andra typer av behandlingar som supprimerar 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 hemorragisk 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. Om extravasering inträffar ska infusionen avbrytas omedelbart och eventuellt återstående dos ska administreras i en annan ven.

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.

Eftersom skada på fostret inte kan uteslutas när treosulfan administreras ska treosulfan 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 okänt om treosulfan/metaboliter från treosulfan utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

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>Ingen känd frekvens:</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, neutropeni, trombocytopeni, anemi) <i>Mycket 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, allergisk alveolit, pneumoni
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Kräkningar, illamående <i>Mindre vanliga:</i> Stomatit
Lever och gallvägar	<i>Mycket sällsynta:</i> Gulsot, förhöjda levervärden
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)

Beskrivning av valda biverkningar

Risk för sekundära maligniteter

En icke-kommersiell datainsamling rapporterade sju patienter (1,3 % av 553 patienter) som utvecklade akut icke-lymfatisk leukemi under långvarig behandling med oralt treosulfan. Risken berodde på kumulativ treosulfandos. Det spontana rapporteringssystemet rapporterade även isolerade fall av förekomst av myelom, myeloproliferativ sjukdom eller myelodysplastiska syndrom efter behandling med treosulfan.

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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.

Inget specifikt motgift finns tillgängligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Treosulfan är ett bifunktionellt alkylnerande medel som har visat sig ha en antineoplastisk aktivitet vid tumörscreening 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 råttor, humana tumörxenografter, 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 cyklofosfamid (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 håravfall (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.

Pediatrisk 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 ($\pm$ 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 spermiogenes 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 spermiogenes 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:

3 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 plastlejlje 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 så att 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

58317

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-03-28

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-12-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-27