

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Treosulfan Tillomed 5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține treosulfan 5 g.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține treosulfan 50 mg .

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Masă compactă sau pulbere cristalină de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Treosulfan este indicat pentru terapia paliativă a cancerului epitelial ovarian avansat, după cel puțin o serie de tratament standard.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza de treosulfan administrat în monoterapie este de 5-8 g/m².

Doza trebuie redusă la 6 g/m² sau mai puțin la pacienții cu factori de risc, cum sunt tratament anterior cu agenți mielosupresivi sau radioterapie și statut redus al performanței.

Tratamentul trebuie repetat o dată la trei sau patru săptămâni.

Dacă este administrat împreună cu cisplatin, treosulfatul trebuie administrat în doze de 5 g/m², în cicluri repetate la fiecare 3-4 săptămâni.

Durata tratamentului

În general, se administrează 6 cicluri de tratament cu treosulfan.

Dacă afecțiunea progresează și/sau dacă apar reacții adverse netolerabile, tratamentul trebuie încetat.

Modificarea dozei

În cazul în care, ca urmare a administrării de treosulfan, numărul de leucocite scade sub 1000/μl și numărul de trombocite scade sub 25000/μl, doza următoare trebuie redusă cu 1 g/m².

Tratamentul nu trebuie administrat dacă după trei săptămâni numărul de leucocite este sub 3500/ μ l sau dacă numărul de trombocite este sub 100000/ μ l. Trebuie efectuate hemoleucograme repetate la interval de o săptămână, când tratamentul poate fi repornit dacă parametrii hematologici sunt satisfăcători.

Dacă valorile rămân apoi neschimbate, doza de treosulfan trebuie redusă la 6 g/m² în cazul monoterapiei și la 3 g/m² dacă este administrat împreună cu cisplatin.

Dacă în timpul tratamentului numărul de leucocite nu scade sub 3500/ μ l și numărul de trombocite nu scade sub 100000/ μ l, doza pentru următorul ciclu de tratament poate fi crescută cu 1 g/m².

Pacienți vârstnici cu insuficiență renală

Treosulfanul este excretat prin intermediul rinichilor. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent la vârstici și la pacienții cu insuficiență a funcției renale, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

Copii și adolescenți

Treosulfan nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Treosulfan Tillomed trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă timp de 15 până la 30 de minute.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.

Depresie severă și de durată a măduvei osoase.

Alăptare

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de infecții

Riscul de infecții (micotice, virale, bacteriene) este crescut.

Efecte hematologice și monitorizarea hemoleucogramei

Reacția adversă a treosulfanului care limitează doza este mielosupresia, care este de obicei reversibilă. Aceasta se manifestă prin reducerea numărului de leucocite și de trombocite și creșterea hemoglobinei. De obicei, leucocitele și trombocitele ating nivelul de referință după 28 de zile.

Deoarece inhibiția măduvei osoase este cumulativă, hemoleucograma trebuie monitorizată la intervale mai scurte începând de la al treilea ciclu de tratament.

Acest lucru este deosebit de important dacă treosulfanul este administrat în combinație cu alte forme de tratament care elimină funcția măduvei osoase, cum ar fi radioterapia.

Risc de malignitate

În timpul tratamentului de lungă durată cu doze de treosulfan, opt pacienți (1,4% din 553 de pacienți) au dezvoltat o leucemie non-limfocitică acută. Riscul a depins de doza cumulată de treosulfan. Au fost raportate cazuri izolate de mielom, tulburare mieloproliferativă și sindrom mielodisplastic.

Toxicitate cardiacă

Nu se poate exclude faptul că un caz de cardiomiopatie a fost asociat cu treosulfanul.

Toxicitate pulmonară

Dacă se dezvoltă alveolită alergică sau fibroză pulmonară, tratamentul cu treosulfan trebuie întrerupt definitiv.

Risc de cistită

Din cauza posibilei dezvoltări a unei cistite hemoragice, pacienților li se recomandă să bea mai multe lichide timp de până la 24 de ore după perfuzia intravenoasă.

Insuficiență renală

Deoarece treosulfanul este excretat prin intermediul rinichilor, hemoleucogramele trebuie monitorizate atent la pacienții cu insuficiență renală, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător (vezi pct. 4.2).

Utilizare cu vaccinuri vii

Tratamentul cu citostatice poate crește riscul de infecție generalizată după imunizarea cu ajutorul vaccinurilor vii. Așadar, vaccinurile vii nu trebuie utilizate la pacienții cărora li se administrează treosulfan.

Extravazare

În timpul perfuziei, trebuie luate măsuri pentru a se aplica o tehnică perfectă, deoarece pot apărea reacții inflamatorii dureroase drept rezultat al extravazării soluției de treosulfan în țesutul adiacent.

Prevenirea sarcinii

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și în primele șase luni după tratament (vezi pct. 4.6).

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La un pacient, efectul ibuprofenului/clorochinei a fost redus la administrarea împreună cu treosulfan.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și în primele șase luni după tratament (vezi pct. 4.4).

Sarcina.

Datele provenite din utilizarea Treosulfan la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pe baza experienței la om, Treosulfan, la fel ca toți agenții alchilanți, are potențial mutagen.

Treosulfan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu Treosulfan.

Dacă sarcina apare în timpul sau după tratamentul cu Treosulfan, trebuie avută în vedere posibilitatea unei consilieri genetice.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Treosulfan/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Treosulfan este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Până în prezent, nu sunt disponibile date.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile date despre efectul treosulfanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul în care apar greață sau vărsături, capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt mielosupresia și problemele gastrointestinale. Acestea sunt în general ușoare și se rezolvă după tratamentul cu treosulfan. Supresia măduvei osoase este o reacție adversă a treosulfanului care limitează doza.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvență

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență
Infecții și infestări	<i>Frecvente:</i> Infecții (micotice, virale, bacteriene) <i>Foarte rare:</i> Sepsis
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	<i>Mai puțin frecvente:</i> Afecțiuni maligne secundare legate de tratament (leucemie non-limfocitică acută, sindrom mielodisplastic, mielom, tulburare mieloproliferativă)
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente:</i> Mielosupresie (leucocitopenie, trombocitopenie, anemie) <i>Rare:</i> Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Rare:</i> Reacții alergice
Tulburări endocrine	<i>Foarte rare:</i> Boala Addison
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte rare:</i> Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte rare:</i> Parestezie
Tulburări cardiace	<i>Foarte rare:</i> Cardiomiopatie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte rare:</i> Fibroză pulmonară, alveolită, pneumonie
Tulburări gastrointestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Vărsături, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Foarte frecvente:</i> Alopecie (de obicei ușoară), pigmentarea pielii în culoarea bronzului

	<i>Foarte rare:</i> Sclerodermie, declanșarea psoriazisului, eritem, Urticarie
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Foarte rare:</i> Cistită hemoragică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte rare:</i> Simptome asemănătoare gripei, reacții inflamatorii locale dureroase (în cazul extravazării)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Nu există nicio experiență privind supradozajul acut cu treosulfan, dar este de așteptat să apară reacții adverse ca greața, vărsăturile și gastrita. Dozele prelungite sau excesive pot conduce la depresia măduvei osoase care, ocazional, a fost ireversibilă. Medicamentul trebuie suprimat și sunt necesare o transfuzie de sânge, precum și măsuri generale de ajutor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, agenți de alchilare, sulfonați de alchil

Codul ATC: L01 AB02

Mecanism de acțiune

Teosulfanul este un agent de alchilare bifuncțional, care s-a demonstrat că are activitate antineoplasică în studiile pe tumori animale și în studiile clinice. Activitatea treosulfanului este datorată formării compusului epoxid *in vivo*.

Treosulfanul este transformat *in vitro* în condiții fiziologice (pH 7.4; 37 °C) neenzimatic, prin intermediul unui monoepoxid, în diepoxid (diepoxybutane), cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2,2 ore.

Epoxizii formați reacționează cu centrele nucleofilice din ADN și sunt răspunzătoare pentru efectul antineoplazic, prin mecanismele biologice secundare. Este important că monoepoxidul format mai întâi *in vivo* poate să alchileze deja un centrul nucleofilic al ADN. Acest fenomen fixează compusul la acest centru prin reacție chimică înainte de formarea celui de-al doilea inel de epoxid.

Efecte farmacodinamice

Treosulfanul are o activitate largă antineoplazică și antileucemică. Activitatea antineoplazică a fost demonstrată pe limfoame/leucemii sarcoame și hepatoame, tumori umane xenogrefate și biopsii de tumori umane transplantate la soareci și șobolani. Treosulfanul este eficient *in vivo* atunci când este administrat intraperitoneal, intravenos, precum și oral.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a treosulfanului administrat împreună cu cisplatin la pacienți cu cancer ovarian a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat de mare amploare. Un număr total de 519 pacienți au fost randomizați pentru a primi cisplatin (70 mg/m²) împreună cu treosulfan (5 g/m²; schemă de tratament PT) sau ciclofosamidă (1 g/m²; schemă de tratament PC).

Ambele scheme de tratament au fost administrate la intervale de 4 săptămâni. După o urmărire medie de până la 5 ani, 366 de pacienți (PC: 179; PT: 187) au putut fi evaluați pentru eficacitate și 290 de pacienți (PC: 135; PT: 155) pentru siguranță.

Timpul mediu de progres (criteriu de evaluare primar) a fost mai lung cu combinația cisplatin/treosulfan (20,6 față de 15,1 luni); cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (P = 0.3).

Nu s-au putut observa diferențe la ratele de reacție între cele două scheme de tratament.

Rata de supraviețuire nu a diferit între diferitele forme de tratament (29,4 față de 33,5 luni; P = 0,8). În forma PC, s-a observat o cădere semnificativ mai mare a părului (P = 0,0001), iar în forma PT, mai multă leucocitopenie (P = 0.01). Calitatea vieții a fost mai bună la pacienții tratați în forma cu treosulfan.

Eficacitatea administrării intravenoase a treosulfanului în monoterapie (5 - 7 g/m²; o dată la 4 săptămâni) a fost demonstrată în faza II a studiului, la 88 de pacienți pretratați (80 putând fi evaluați pentru eficacitate) cu cancer ovarian avansat. Au existat 2 răspunsuri complete și 13 parțiale, conducând la o rată obiectivă de răspuns de 19%. În rândul pacienților care au răspuns, timpul mediu de supraviețuire a fost de 41 de luni. Treizeci și patru la sută dintre pacienți au avut o afecțiune stabilă, cu o supraviețuire medie de 18 luni.

La 48 de femei cu afecțiune progresivă, în decurs de 12 luni de la terapia primară, a putut fi obținută o rată de răspuns de 19% și o afecțiune stabilă la 31%. Reacțiile adverse au fost rare și de intensitate moderată. Nu s-au observat mielosupresie care să pună în pericol viața, emeză rezistentă la terapie și alopecie.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea treosulfanului la copii și adolescenți cu tumori cu au fost încă stabilite.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția orală a treosulfanului este excelentă, cu o biodisponibilitate care se apropie de 100%.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, treosulfanul este distribuit rapid în corp. Treosulfamul nu se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare

În condiții fiziologice (pH 7,4, temperatură 37 °C), treosulfanul este transformat spontan (neenzimatic) din treosulfan inactiv farmacologic într-un intermediar monoepoxid activ și, în cele din urmă, în L-diepoxibutan.

La concentrații de până la 100 μM, treosulfanul nu a avut niciun efect neunivoc asupra altor activități CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4 *in vitro*.

Eliminare

Timpul mediu (± SD) de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal (t_{1/2β}) sau pentru treosulfanul administrat intravenos (8 g/m²) este de 1,94 ± 0,99 ore, cu o eliminare renală cumulativă de treosulfan netransformat de aproximativ 25 % (interval 5-49 %).

5.3. Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

La șoareci, LD₅₀ oral este de 3.360 mg treosulfan/kilocorp și intravenos LD₅₀ >2.500 mg treosulfan/kilocorp.

La șobolani, LD₅₀ oral este de 2.575 mg treosulfan/kilocorp și intravenos LD₅₀ >2.860 mg treosulfan/kilocorp.

Toxicitate subacută

La maimuțele cărora li s-a administrat o doză subacută (56-111 mg/kg/zi), sistemul hematopoietic a fost deteriorat. La doze mai mari (222-445 mg/kg/zi) s-a observat și diaree, anorexie și scădere accentuată în greutate.

Toxicitate cronică

Administrarea treosulfanului la șobolani timp de șapte luni a dus la reducerea spermatogenezei la masculi și la perturbări ale ciclului la femele. Toate celelalte organe au rămas neschimbate.

Potențial tumorigen și mutagen

La tratamentul de lungă durată cu doze orale de treosulfan, s-a observat o leucemie non-limfatică acută la 1,4% dintre pacienți.

Treosulfanul, ca alți agenți citostatici cu proprietăți de alchilare, are potențial mutagen. Așadar, femeile cu potențial de fertilitate trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Toxicitate reproductivă

Treosulfanul nu a fost testat pentru toxicitate reproductivă în cadrul experimentelor pe animale. Cu toate acestea, în timpul testelor de toxicitate cronică la șobolani, s-a determinat spermatogeneză întârziată și absența corpus luteum și a foliculilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Fără excipienți

6.2. Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3. Perioada de valabilitate

Medicament ambalat pentru vânzare:

2 ani

Soluții reconstituite

Nu păstrați medicamentul reconstituit în frigider (2 - 8°C), deoarece acest lucru poate produce precipitarea. Soluțiile care prezintă orice semn de precipitare nu trebuie folosite.

A nu se păstra la frigider.

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire utilizare s-a demonstrat pentru 12 ore la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire preîntâmpină riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul până la utilizare și condițiile de după reconstituire sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Flacoane cu capacitatea de 100 ml din sticlă transparentă (tip I) închise cu dop de cauciuc bromobutilic prevăzut cu sigiliu detașabil de 20 mm. Flacoanele pot fi învelite sau nu cu un manșon contractabil din plastic / bază protectoare (disc). Acest manșon din plastic nu este în contact cu produsul, și este acolo pentru a oferi protecție suplimentară în timpul transportului. Acest lucru îmbunătățește manipularea în siguranță a medicamentului, atât de către profesioniștii din domeniul sănătății, cât și de către personalul farmaceutic.

Treosulfan Tillomed este disponibil în cutii care conțin 1 sau 5 flacoane.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Treosulfan Tillomed este utilizat pentru perfuzii intravenoase după ce a fost dizolvat în 100 ml de apă pentru preparate injectabile.

Soluția reconstituită este limpede, incoloră.

Inspectați vizual înainte de utilizare. Pot fi utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule.

Toate soluțiile reconstituite care prezintă urme de precipitare nu trebuie folosite și trebuie distruse în conformitate cu reglementările locale.

Pentru o singură utilizare, eliminați orice conținut neutilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Din cauza tuturor substanțelor citotoxice, trebuie luate măsuri de precauție specială atunci când manipulați Treosulfan Tillomed.

Instrucțiuni pentru manipularea în siguranță a agenților antineoplazici:

1. Medicamentul trebuie reconstituit de către personal instruit.
2. Reconstituirea trebuie efectuată într-o zonă desemnată.
3. Trebuie purtate mănuși, măști și îmbrăcăminte de protecție adecvate.
4. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita intrarea accidentală a medicamentului în contact cu ochii. Dacă soluția intră în contact cu pielea sau cu ochii. Zona afectată trebuie spălată cu cantități abundente de apă cu salinitate normală. Poate fi utilizată o cremă delicată pentru a trata senzațiile trecătoare de înțepături pe piele. Dacă sunt afectați ochii, trebuie cerut sfatul medicului.
5. Preparatele citotoxice nu trebuie manipulate de angajați care ar putea fi însărcinați.
6. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru eliminarea articolelor (seringi, ace etc.) utilizate pentru reconstituirea medicamentelor citotoxice.
7. Suprafața de lucru trebuie acoperită cu hârtie absorbantă de unică folosință, cu protecție de plastic pe spate.
8. Utilizați conectori Luer Lock pe toate seringile și seturile. Se recomandă acele cu diametru mare, pentru a reduce la minimum presiunea și posibilitatea de formare a aerosolilor. Aerosolii pot fi reduși și prin utilizarea unui ac de aerisire.

Instrucțiuni pentru reconstituirea Treosulfan Tillomed

Pentru a evita problemele de solubilitate în timpul reconstituirii, trebuie avute în vedere următoarele aspecte.

1. Solventul, apa pentru preparate injectabile, se încălzește la o temperatură de 25 – 30 °C (nu mai mare!) cu ajutorul unei băi de apă.

2. Treosulfan Tillomed se scoate cu atenție de pe suprafața interioară a perfuziei, prin scuturare.

Această procedură este foarte importantă, deoarece umidificarea pulberii care se lipește de suprafață duce la aglomerare. Dacă apare aglomerarea, flaconul trebuie scuturat puternic pentru o perioadă îndelungată.

3. O parte a canulei cu două fețe se pune pe dopul de cauciuc al sticlei de apă. Apoi, flaconul de Treosulfan Tillomed este așezat la celălalt capăt al canulei, în poziție inversată. Întreaga construcție este răsturnată și apa este lăsată să curgă în flaconul de jos, scuturând ușor sticla.

Dacă urmați aceste instrucțiuni, întreaga procedură de reconstituire nu ar trebui să dureze mai mult de 2 minute.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratorios Tillomed Spain S.L.

Calle Del Cardenal Marcelo Spinola 8 Planta 1ª Puerta F, Madrid

28016

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15221/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019

Data reînnoirii – Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023