

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Treosulfan Uni-Chem, 5 g, prašak za rastvor za infuziju
INN: treosulfan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sadrži 5 g treosulfana.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 50 mg treosulfana.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.
Beli, kristalni kolač ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Treosulfan Uni-Chem je indikovano za palijativno lečenje uznapredovalog epitelijalnog karcinoma ovarijuma nakon najmanje jedne linije standardne terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza treosulfana kao monoterapije je 5-8 g/m² telesne površine.

Dozu treba smanjiti na 6 g/m² telesne površine ili manje kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su prethodna terapija mijelosupresivnim lekovima ili radioterapijom i pogoršanja zdravstvenog stanja (smanjeni performans status).

Terapiju treba ponavljati svake tri do četiri nedelje.

U kombinaciji sa cisplatinom, treosulfan se primenjuje u dozi od 5 g/m² telesne površine, u ciklusima koji se ponavljaju svake 3-4 nedelje.

Trajanje terapije

Generalno se daje 6 ciklusa terapije treosulfanom.

U slučaju progresivne bolesti i/ili pojave nepodnošljivih neželjenih događaja, terapija se mora prekinuti.

Promena doze

Ako nakon primene treosulfana, broj leukocita padne ispod 1000/mikrolitar i/ili broj trombocita padne ispod 25000/mikrolitar, sledeća doza se mora smanjiti za 1 g/m² telesne površine.

Terapija se ne sme primenjivati ukoliko je broj leukocita ispod 3500/mikrolitar ili ako je broj trombocita ispod 100000/mikrolitar nakon tri nedelje. Ponavljanje analize krvne slike treba raditi u nedeljnim intervalima, a terapija se može nastaviti kada hematološki parametri budu zadovoljavajući.

Ukoliko vrednosti ostanu nepromenjene, doza treosulfana se mora smanjiti na 6 g/m² telesne površine u slučaju monoterapije i na 3 g/m² telesne površine u kombinaciji sa cisplatinom.

Ako tokom terapije broj leukocita ne padne ispod 3500/mikrolitar i/ili ako broj trombocita ne padne ispod 100000/mikrolitar, doza u sledećem ciklusu lečenja se može povećati za 1 g/m² telesne površine.

Stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Treosulfan se izlučuje putem bubrega. Treba pažljivo pratiti krvnu sliku kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a doza se prilagođava u skladu sa tim.

Pedijatrijska populacija

Lek Treosulfan Uni-Chem se ne preporučuje za primenu kod dece.

Način primene

Lek Treosulfan Uni-Chem se primenjuje intravenskom infuzijom tokom 15 do 30 minuta.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Za uputstva o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu.

Teška i trajna depresija koštane srži.

Dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od infekcija

Povećan je rizik od infekcija (gljivičnih, virusnih, bakterijskih).

Hematološka dejstva i praćenje krvne slike

Neželjeno dejstvo treosulfana koje ograničava dozu je mijelosupresija, koja je obično reverzibilna. Manifestuje se smanjenjem broja leukocita i trombocita i smanjenjem vrednosti hemoglobina. Leukociti i trombociti obično dostižu svoj osnovni nivo nakon 28 dana.

Pošto je inhibicija funkcije koštane srži kumulativna, krvna slika treba da se prati u kraćim intervalima počevši od trećeg ciklusa terapije.

Ovo je posebno važno ako se treosulfan kombinuje sa drugim oblicima terapije koji suzbijaju funkciju koštane srži, kao što je radioterapija.

Rizik od maligniteta

Tokom dugotrajne terapije sa oralnim dozama treosulfana, osam pacijenata (1,4% od 553 pacijenta) su razvili akutnu nelimfocitnu leukemiju. Rizik je zavisio od kumulativne doze treosulfana. Pojedinačni slučajevi mijeloma, mijeloproliferativnog poremećaja i mijelodisplastičnog sindroma su dodatno prijavljeni.

Kardiološka toksičnost

Ne može se u potpunosti isključiti povezanost kardiomiopatije sa treosulfanom u jednom slučaju.

Pulmonalna toksičnost

Ako se razviju alergijski alveolitis ili pulmonalna fibroza treba trajno prekinuti primenu treosulfana.

Rizik od cistitisa

Zbog mogućeg razvoja hemoragičnog cistitisa, pacijentima se savetuje da unose više tečnosti tokom 24 sata nakon intravenske infuzije.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se treosulfan izlučuje putem bubrega, potrebno je da se pažljivo prati krvna slika kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i da se doza prilagodi u skladu sa tim (videti odeljak 4.2).

Primena sa živim vakcinama

Terapija citostaticima može da poveća rizik od generalizovane infekcije nakon imunizacije kada se koriste žive vakcine. Stoga žive vakcine ne treba davati pacijentima koji primaju treosulfan.

Ekstravazacija

Tokom infuzije, mora se voditi računa da se koristi besprekorna tehnika, jer se mogu pojaviti bolne zapaljenjske reakcije kao rezultat ekstravazacije rastvora treosulfana u okolno tkivo.

Prevenција trudnoće

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i tokom prvih šest meseci nakon terapije. (videti odeljak 4.6)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod jednog pacijenta je smanjeno dejstvo ibuprofena/hlorohina tokom istovremene primene sa treosulfanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i tokom prvih šest meseci nakon terapije (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni treosulfana kod trudnica ograničeni.

Rezultati studija na životinjama su nedovoljni da bi se doneo konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Na osnovu iskustva kod ljudi, treosulfan kao svi antineoplastici sa alkilirajućim svojstvima, ima mutageni potencijal.

Treosulfan ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim u stanjima kada klinička slika žene zahteva terapiju treosulfanom.

Ako dođe do trudnoće za vreme ili nakon terapije treosulfanom, treba razmotriti mogućnost genetskog savetovanja.

Dojenje

Nije poznato da li se treosulfan izlučuje u majčino mleko kod ljudi.

Primena treosulfana je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju treosulfana na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U slučaju mučnine i povraćanja, moguće je da lek utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su mijelosupresija i gastrointestinalne tegobe. Obično su blagi i prestaju nakon terapije treosulfanom. Supresija koštane srži je neželjeno dejstvo treosulfana koje ograničava dozu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost

Veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, redosled neželjenih dejstava kreće se prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

<i>Klasa organa</i>	<i>Učestalost</i>
Infekcije i infestacije	<i>Česta:</i> Infekcije (gljivične, virusne, bakterijske) <i>Veoma retka:</i> Sepsa
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<i>Povremena:</i> Sekundarne maligne bolesti povezane sa terapijom (akutna nelimfocitna leukemija, mijelodisplastični sindrom, mijelom, mijeloproliferativni poremećaj)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Veoma česta:</i> Mijelosupresija (leukocitopenija, trombocitopenija, anemija) <i>Retka:</i> Pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	<i>Retka:</i> Alergijske reakcije
Endokrini poremećaji	<i>Veoma retka:</i> Adisonova bolest
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Veoma retka:</i> Hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	<i>Veoma retka:</i> Parestezija
Kardiološki poremećaji	<i>Veoma retka:</i> Kardiomiopatija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Veoma retka:</i> Fibroza pluća, alveolitis, pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Veoma retka:</i> Povraćanje, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Veoma česta:</i> Alopecija (obično blaga), bronzana pigmentacija kože <i>Veoma retka:</i> Skleroderma, nastanak psorijaze, eritem, urtikarija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Veoma retka:</i> Hemoragični cistitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Veoma retka:</i> Simptomi slični gripu, lokalne bolne zapaljenjske reakcije (u slučaju ekstrapozicije).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema iskustava sa akutnim predoziranjem treosulfanom, ali se mogu očekivati neželjena dejstva kao što su mučnina, povraćanje i gastritis. Dugotrajne ili prevelike terapijske doze mogu dovesti do depresije koštane srži koja je povremeno ireverzibilna. Primenu leka treba obustaviti i dati transfuziju krvi kao, kao i sprovesti opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, alkilirajući agensi, alkil sulfonati

ATC šifra: L01AB02

Mehanizam dejstva

Treosulfan je bifunkcionalni alkilirajući agens za koji se pokazalo da poseduje antineoplastičnu aktivnost u skriningu tumora kod životinja i u kliničkim ispitivanjima. Aktivnost treosulfana je rezultat formiranja epoksidnih jedinjenja *in vivo*.

Treosulfan se *in vitro* pod fiziološkim uslovima (pH 7,4; 37 °C) neenzimski konvertuje preko monoepoksida u diepoksid (diepoksibutan) sa poluvremenom eliminacije od 2,2 sata.

Formirani epoksidi reaguju sa nukleofilnim centrima DNK i odgovorni su preko sekundarnih bioloških mehanizama za antineoplastično dejstvo. Važno je da prvi *in vivo* formirani monoepoksid već može alkilovati nukleofilni centar DNK. Jedinjenje će na taj način biti fiksirano za ovaj centar hemijskom reakcijom pre formiranja drugog epoksidnog prstena.

Farmakodinamska dejstva

Treosulfan ima široku antineoplastičnu i antileukemijsku aktivnost. Antineoplastična aktivnost je dokazana protiv limfoma/leukemija, sarkoma i hepatoma kod transplantiranih miševa i pacova, ksenografta humanih tumora, biopsija humanog tumora i ćelijskih linija. Treosulfan je efektivan *in vivo* kada se primenjuje intraperitonealno, intravenski, kao i oralno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost treosulfana u kombinaciji sa cisplatinom kod pacijenata sa karcinomom ovarijuma je dokazana u velikom randomizovanom kliničkom ispitivanju. Ukupno 519 pacijenata je randomizovano da primi cisplatin (70 mg/m²) u kombinaciji sa treosulfanom (5 g/m²; PT režim) ili ciklofosamidom (1 g/m²; PC režim).

Oba režima su davana u intervalima od 4 nedelje. Nakon medijane praćenja od 5 godina, 366 pacijenata (PC: 179, PT: 187) procenjeno je na efikasnost, a 290 pacijenata (PC: 135, PT: 155) na bezbednost.

Medijana vremena do progresije (primarni parametar praćenja) bila je duža sa kombinacijom cisplatin/treosulfan (20,6 prema 15,1 meseci); međutim, ova razlika nije bila statistički značajna (P=0,3).

Nisu pronađene razlike u stopama odgovora između dva režima lečenja.

Ukupno preživljavanje se nije razlikovalo između grupa (29,4 prema 33,5 meseci; $P=0,8$). U PC grupi primećen je značajno veći gubitak kose ($P=0,0001$), a u PT grupi povećana leukocitopenija ($P=0,01$). Kvalitet života je bio bolji kod pacijenata koji su primali terapiju koja je sadržala treosulfan.

Efikasnost intravenske primene monoterapije treosulfanom ($5-7 \text{ g/m}^2$; svake 4 nedelje) je dokazana u studiji faze II kod 88 prethodno lečenih pacijenata (80 procenjivih za efikasnost) sa uznapredovalim karcinomom ovarijuma. Bila su 2 kompletna odgovora (potpune remisije) i 13 delimičnih odgovora, što daje objektivnu stopu odgovora od 19%. Među pacijentima kod kojih je postojao odgovor, medijana vremena preživljavanja je bila 41 mesec. 34% pacijenata je imalo stabilnu bolest sa medijanom vremena preživljavanja od 18 meseci.

Kod 48 žena sa progresivnom bolešću u roku od 12 meseci nakon primarne terapije mogla bi se postići stopa odgovora od 19% i stabilna bolest kod 31%. Toksična neženjena dejstva su bila retka i umerenog intenziteta. Mijelosupresija opasna po život, emeza otporna na terapiju i alopecija nisu uočeni.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost treosulfana kod pedijatrijskih pacijenata sa tumorom nije ustanovljena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralna resorpcija treosulfana je odlična, a bioraspoloživost se približava 100%.

Distribucija

Nakon intravenske primene treosulfan se brzo distribuira u organizmu. Treosulfan se ne vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Pod fiziološkim uslovima (pH 7,4, temperatura $37 \text{ }^\circ\text{C}$) treosulfan se spontano (neenzimski) konvertuje iz farmakološki neaktivnog treosulfana u aktivni monoepoksidni intermedijer i konačno u L-diepoksibutan.

U koncentracijama do 100 mikromola/L, treosulfan nema jasno dejstvo na aktivnost CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 *in vitro*.

Eliminacija

Srednje (\pm SD) terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2\beta}$) intravenski primenjenog treosulfana (8 g/m^2) je $1,94 \pm 0,99$ sati, sa kumulativnom bubrežnom eliminacijom treosulfana u nepromenjenom obliku od oko 25% (raspon 5-49%).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Kod miševa, oralna LD_{50} je 3360 mg treosulfana po kg telesne mase i intravenska $LD_{50} >2500$ mg treosulfana po kg telesne mase.

Kod pacova, oralna LD_{50} je 2575 mg treosulfana po kg telesne mase i intraperitonealna $LD_{50} >2860$ mg treosulfana po kg telesne mase.

Subakutna toksičnost

Kod majmuna koji primaju subakutnu dozu ($56-111 \text{ mg/kg/dan}$) je oštećen hematopoetski sistem. Pri većim dozama ($222-445 \text{ mg/kg/dan}$) takođe su primećeni dijareja, anoreksija i zabeležen je izražen gubitak telesne mase.

Hronična toksičnost

Primena treosulfana kod pacova tokom sedam meseci je dovela do smanjenja spermioogeneze kod mužjaka i poremećaja ciklusa kod ženki. Svi drugi organi ostali su nepromenjeni.

Tumorigeni i mutageni potencijal

U dugotrajnoj terapiji oralnim dozama treosulfana primećena je akutna nelimfocitna leukemija kod 1,4% pacijenata.

Treosulfan, kao ostali citostatički lekovi sa alkilirajućim svojstvima, ima mutageni potencijal. Stoga, pacijenti u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije.

Reproduktivna toksičnost

Treosulfan nije testiran na reproduktivnu toksičnost u eksperimentima na životinjama.

Međutim, tokom ispitivanja hronične toksičnosti kod pacova, utvrđena je odložena spermiogeneza i nedostatak formiranja žutog tela i folikula.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena boca

2 godine.

Nakon rekonstitucije

Nemojte čuvati rekonstituisani lek u frižideru (2-8 °C), jer to može dovesti do taloženja. Ne treba koristiti rastvor koji pokazuje bilo koji znak taloženja.

Ne čuvati u frižideru.

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 12 sati na 30 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je boca zapremine 100 mL od providnog, modelovanog lio stakla tip-I, sa 20 mm bromobutil gumenim čepom i 20 mm *flip-off* aluminijumskim zatvaračem sa plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih boca i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Treosulfan se koristi za intravensku infuziju nakon rastvaranja u 100 mL vode za injekcije, u skladu sa propisom Ph.Eur.

Rekonstituisani rastvor je bistra, bezbojna tečnost.

Izvršiti vizuelni pregled pre upotrebe. Treba koristiti samo bistre rastvore bez čestica.

Ne treba koristiti rekonstituisani rastvor koji pokazuje znake taloženja i isti treba da se uništi u skladu sa zakonskim zahtevima za odlaganje opasnog otpada (videti u nastavku).

Samo za jednokratnu upotrebu, sav neiskorišćeni sadržaj treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Kao i kod svih citotoksičnih supstanci, prilikom rukovanja treosulfanom treba preduzeti odgovarajuće mere opreza.

Smernice za bezbedno rukovanje antineoplastičnim agensima:

1. Obučeno osoblje treba da rekonstituiše ovaj lek.
2. To treba obaviti u za to namenjenom području.
3. Treba nositi odgovarajuće zaštitne rukavice, masku i odeću.
4. Treba preduzeti mere opreza kako bi se sprečilo da lek slučajno dođe u kontakt sa očima. U slučaju da rastvor dođe u kontakt sa kožom ili očima, zahvaćeno područje treba oprati obilnom količinom vode ili fiziološkim rastvorom. Blaga krema se može koristiti za tretiranje prolaznog peckanja kože. Potrebno je potražiti medicniski savet ukoliko su zahvaćene oči.
5. Citotoksičnim proizvodima ne treba da rukuju pripadnice osoblja koje su trudne.
6. Adekvatna nega i mere opreza treba da se preduzmu kod odlaganja predmeta (špriceva, igala, itd.) koji se koriste za rekonstituisanje citotoksičnih lekova.
7. Radna površina treba da bude pokrivena jednokratnim upijajućim papirom sa plastikom na zadnjoj strani.
8. Koristite Luer lock opremu na svim špricovima i setovima. Preporučuju se velike igle kako bi se smanjio pritisak i moguće formiranje aerosola, što se može postići i upotrebom dodatne igle za ventilaciju.

Uputstva za rekonstituciju leka Treosulfan Uni-Chem

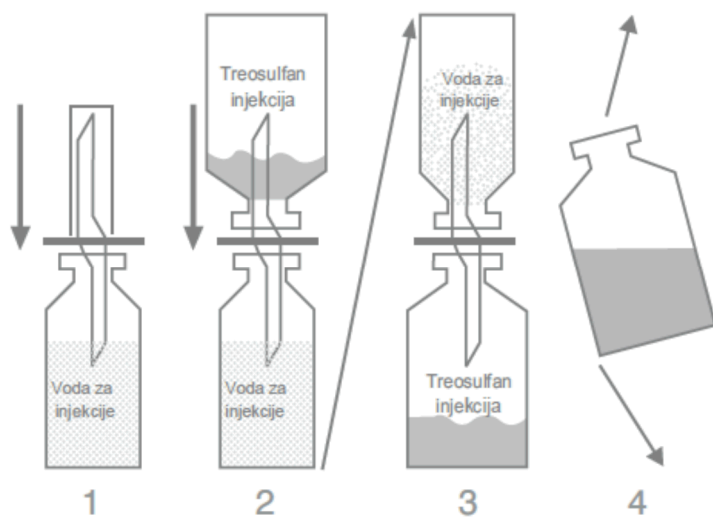
Da bi se izbegli problemi rastvorljivosti tokom rekonstitucije, treba razmotriti sledeće aspekte:

1. Rastvarač, voda za injekcije se zagreva na 25-30 °C (ne više!) korišćenjem vodenog kupatila.
2. Treosulfan se pažljivo uklanja sa unutrašnje površine boce za infuziju mućkanjem.

Ova procedura je veoma važna, jer vlaženje praška uzrokuje da se prašak zalepi na površinu što dovodi do stvrdnjavanja. Ukoliko se to dogodi, snažno promućkajte bocu tokom dužeg vremenskog perioda.

3. Jedna strana dvostrane kanile se stavlja na gumeni čep boce sa vodom. Zatim se boca sa treosulfanom stavlja na drugi kraj kanile sa dnom na vrhu. Cela konstrukcija se okreće tako da voda teče u donju bocu dok se boca blago mućka.

Ukoliko pratite ova uputstva, ceo postupak rekonstitucije ne bi trebalo da traje duže od 2 minuta. Pogledajte sliku ispod za pomoć u procesu rekonstitucije.



7. NOSILAC DOZVOLE

UNI-CHEM DOO., Crnotravska 27, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-02810-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2021.