

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Treosulfan Tillomed 5g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 g τρεοσουλφάνης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 50 mg τρεοσουλφάνης.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή, κρυσταλλική μάζα ή κόνις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Η τρεοσουλφάνη ενδείκνυται για την ανακουφιστική θεραπεία προχωρημένου επιθηλιακού καρκίνου των ωθηκών ύστερα από τουλάχιστον μία σειρά τυπικής θεραπείας.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η δόση τρεοσουλφάνης ως μονοθεραπείας είναι 5-8 g/m<sup>2</sup>.

Η δόση πρέπει να μειώνεται σε 6 g/m<sup>2</sup> ή λιγότερο σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως χρήση μυελοκατασταλτικών παραγόντων ή ακτινοθεραπείας ως προηγούμενη θεραπεία και μειωμένη κατάσταση απόδοσης.

Η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

Σε συνδυασμό με σισπλατίνη, η τρεοσουλφάνη πρέπει να χορηγείται σε δόση 5 g/m<sup>2</sup>, με κύκλο επανάληψης κάθε 3-4 εβδομάδες.

##### *Διάρκεια της θεραπείας*

Γενικά, χορηγούνται 6 κύκλοι θεραπείας με τρεοσουλφάνη.

Σε περίπτωση προοδευτικής εξέλιξης της νόσου ή/και εμφάνισης μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

##### *Τροποποίησης της δόσης*

Αν μετά από τη χορήγηση τρεοσουλφάνης ο αριθμός των λευκοκυττάρων πέσει κάτω από 1.000/μl ή/και ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από 25.000/μl, η επόμενη δόση πρέπει να μειωθεί κατά 1 g/m<sup>2</sup>.

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι κάτω από 3.500/μl ή αν ο αριθμός των θρομβοκυττάρων είναι κάτω από 100.000/μl μετά από τρεις εβδομάδες. Ύστερα από διάστημα μιας εβδομάδας πρέπει να γίνει επαναληπτική εξέταση αίματος και να συνεχιστεί η θεραπεία εφόσον οι αιματολογικές παράμετροι είναι ικανοποιητικές.

Αν οι τιμές εξακολουθούν να είναι αμετάβλητες, η δόση της τρεοσουλφάνης πρέπει να μειωθεί σε 6 g/m<sup>2</sup> στην περίπτωση μονοθεραπείας και σε 3 g/m<sup>2</sup> στην περίπτωση που συνδυάζεται με σισπλατίνη.

Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο αριθμός των λευκοκυττάρων δεν πέσει κάτω από 3.500/μl ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέσει κάτω από 100.000/μl, η δόση στον επόμενο κύκλο θεραπείας μπορεί να αυξηθεί κατά 1 g/m<sup>2</sup>.

*Ηλικιωμένες ασθενείς και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η τρεοσουλφάνη αποβάλλεται από τα νεφρά. Οι τιμές αίματος πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή σε ηλικιωμένες ασθενείς και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, και η δόση να ρυθμίζεται αντίστοιχα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η τρεοσουλφάνη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

### Τρόπος χορήγησης

Το Treosulfan Tillomed πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 15 έως 30 λεπτών.

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία.

Σοβαρή και διαρκής καταστολή του μυελού των οστών.

Θηλασμός

### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Κίνδυνος λοιμώξεων*

Ο κίνδυνος λοιμώξεων (μυκητιασικών, ιογενών, βακτηριακών) είναι αυξημένος.

*Αιματολογικές επιδράσεις και παρακολούθηση τιμών αίματος*

Ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε περιορισμό της δόσης της τρεοσουλφάνης είναι η μυελοκαταστολή, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Εκδηλώνεται με τη μείωση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων και την πτώση της αιμοσφαιρίνης. Τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια φτάνουν συνήθως την τιμή βάσης τους ύστερα από 28 ημέρες.

Καθώς η αναστολή λειτουργίας του μυελού των οστών είναι αθροιστική, οι τιμές αίματος πρέπει να παρακολουθούνται σε μικρότερα χρονικά διαστήματα, ξεκινώντας από τον τρίτο κύκλο θεραπείας.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση που η τρεοσουλφάνη συνδυάζεται με άλλες μορφές θεραπείας που καταστέλλουν τη λειτουργία του μυελού των οστών, όπως η ακτινοθεραπεία.

*Κίνδυνος κακοήθειας*

Στη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με δόσεις τρεοσουλφάνης από του στόματος, οκτώ ασθενείς (1,4% των 553 ασθενών) ανέπτυξαν οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Ο

κίνδυνος εξαρτιόταν από την αθροιστική δόση τρεοσουλφάνης. Επίσης αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις μυελώματος, μυελοϋπερπλαστικής διαταραχής και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου.

#### *Καρδιακή τοξικότητα*

Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι ένα περιστατικό καρδιομυοπάθειας σχετιζόταν με την τρεοσουλφάνη.

#### *Πνευμονική τοξικότητα*

Αν παρουσιαστεί αλλεργική κυψελίτιδα ή πνευμονική ίνωση, η τρεοσουλφάνη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

#### *Κίνδυνος κυστίτιδας*

Εξαιτίας του ενδεχόμενου να αναπτυχθεί αιμορραγική κυστίτιδα, συνιστάται οι ασθενείς να πίνουν περισσότερα υγρά το 24ωρο μετά την ενδοφλέβια έγχυση.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Καθώς η τρεοσουλφάνη αποβάλλεται από τα νεφρά, οι τιμές αίματος πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η δόση να ρυθμίζεται αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Χρήση με ζωντανά εμβόλια*

Η κυτταροστατική θεραπεία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης μετά από ανοσοποίηση με ζωντανά εμβόλια. Συνεπώς, δεν πρέπει να γίνεται χρήση ζωντανών εμβολίων σε ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν τρεοσουλφάνη.

#### *Εξαγγείωση*

Κατά την έγχυση, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και άριστη τεχνική διότι ενδέχεται να προκύψουν επώδυνες φλεγμονώδεις αντιδράσεις ως αποτέλεσμα εξαγγείωσης του διαλύματος τρεοσουλφάνης στον περιβάλλοντα ιστό.

#### *Πρόληψη κύησης*

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τους πρώτους έξι μήνες. (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία ασθενή, μειώθηκε η επίδραση ιβουπροφαίνης/χλωροκίνης με συγχορήγηση τρεοσουλφάνης.

### **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τους πρώτους έξι μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση τρεοσουλφάνης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Βάσει της εμπειρίας της τρεοσουλφάνης σε ανθρώπους, όπως όλοι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, έχει δυνατότητα μεταλλαξιογένεσης.

Η τρεοσουλφάνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τρεοσουλφάνη.

Εάν επέλθει κύηση στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με τρεοσουλφάνη, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα λήψης γενετικής συμβουλής.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τρεοσουλφάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Η τρεοσουλφάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Έως σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της τρεοσουλφάνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση ναυτίας και εμέτου, ενδέχεται να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### *Περίληψη της εικόνας ασφάλειας*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά είναι η μυελοκαταστολή και οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις. Συνήθως είναι ήπιες και υποχωρούν μετά τη θεραπεία με τρεοσουλφάνη. Η μυελοκαταστολή είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε περιορισμό της δόσης της τρεοσουλφάνης.

#### *Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα*

##### Συχνότητα

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία οργάνου</b>	<b>Συχνότητα</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Συχνές:</i> Λοιμώξεις (μυκητιασικές, ιογενείς, βακτηριακές)  <i>Πολύ σπάνιες:</i> Σήψη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<i>Όχι συχνές:</i> Σχετιζόμενες με τη θεραπεία δευτεροπαθείς κακοήθειες (οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, μύελωμα, μυελοϋπερπλαστική διαταραχή)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<i>Πολύ συχνές:</i> Μυελοκαταστολή (λευκοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία)

	<i>Σπάνιες:</i> Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Σπάνιες:</i> Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Νόσος του Addison
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Υπογλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Παραισθησία
Καρδιακές διαταραχές	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Καρδιομυοπάθεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Πνευμονική ίνωση, κυψελίτιδα, πνευμονία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<i>Πολύ συχνές:</i> Έμετος, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Πολύ συχνές:</i> Αλωπεκία (συνήθως ήπια), μελάγχρωση δέρματος στο χρώμα του χαλκού  <i>Πολύ σπάνιες:</i> Σκληροδερμία, ενεργοποίηση ψωρίασης, ερύθημα, κνίδωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Αιμορραγική κυστίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Ενοχλήσεις παρόμοιες με αυτές της γρίπης, τοπικές επώδυνες φλεγμονώδεις αντιδράσεις (σε περίπτωση εξαγγείωσης)

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά την οξεία υπερδοσολογία τρεοσουλφάνης αλλά είναι πιθανές ανεπιθύμητες επιπτώσεις όπως ναυτία, έμετος και γαστρίτιδα. Οι παρατεταμένες ή υπερβολικές θεραπευτικές δόσεις ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή του μυελού των οστών, η οποία είναι κάποιες φορές μη αναστρέψιμη. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απομακρυνθεί, να γίνει μετάγγιση αίματος και να ληφθούν γενικότερα υποστηρικτικά μέτρα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, αλκυλιωτικά σουλφονικά  
Κωδικός ATC: L01 AB02

#### Μηχανισμός δράσης

Η τρεοσουλφάνη είναι ένας διδραστικός αλκυλιωτικός παράγοντας ο οποίος έχει δείξει ότι διαθέτει αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε ελέγχους όγκων σε ζώα και σε κλινικές δοκιμές. Η δραστηριότητα της τρεοσουλφάνης οφείλεται στον σχηματισμό εποξειδικών ενώσεων *in vivo*.

Η τρεοσουλφάνη μετατρέπεται *in vitro* υπό φυσιολογικές συνθήκες (pH 7,4, 37 °C) μη ενζυματικά μέσω ενός μονοεποξειδίου σε διεποξειδίο (διεποξυβουτάνιο) με ημίσεια ζωή 2,2 ωρών.

Τα εποξείδια που σχηματίζονται αντιδρούν με πυρηνόφιλα κέντρα του DNA και ευθύνονται, μέσω δευτερευόντων βιολογικών μηχανισμών, για την αντινεοπλασματική επίδραση. Είναι σημαντικό σε *in vivo* συνθήκες, το μονοεποξείδιο που σχηματίζεται αρχικά να μπορεί ήδη να αλκυλιώσει ένα πυρηνόφιλο κέντρο του DNA. Έτσι σταθεροποιείται η ένωση σε αυτό το κέντρο με χημική αντίδραση πριν σχηματιστεί ο δεύτερος εποξειδικός δακτύλιος.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τρεοσουλφάνη έχει ευρεία αντινεοπλασματική και αντιλευχαιμική δραστηριότητα. Η αντινεοπλασματική δραστηριότητα καταδείχθηκε σε λεμφώματα/λευχαιμίες εμφυτευμένα σε ποντικούς και επίμυες, σαρκώματα και ηπατώματα, ξενομοσχεύματα ανθρώπινων όγκων, βιοψίες ανθρώπινων όγκων και κυτταρικές σειρές. Η τρεοσουλφάνη είναι αποτελεσματική *in vivo* όταν χορηγείται ενδοπεριτοναϊκώς, ενδοφλέβια, καθώς και από του στόματος.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα της τρεοσουλφάνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών καταδείχθηκε σε μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή. Συνολικά 519 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν σισπλατίνη (70 mg/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό είτε με τρεοσουλφάνη (5 g/m<sup>2</sup>; σχήμα PT) είτε με κυκλοφωσφαμίδη (1 g/m<sup>2</sup>; σχήμα PC).

Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν σε χρονικά διαστήματα 4 εβδομάδων. Ύστερα από μέση παρακολούθηση έως 5 ετών, 366 ασθενείς (PC: 179, PT: 187) μπορούσαν να αξιολογηθούν ως προς την αποτελεσματικότητα και 290 ασθενείς (PC: 135, PT: 155) ως προς την ασφάλεια.

Ο μέσος χρόνος προόδου (το πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν μεγαλύτερος στον συνδυασμό σισπλατίνης/τρεοσουλφάνης (20,6 έναντι 15,1 μηνών), ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P = 0,3).

Δεν εντοπίστηκαν διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης στα δύο θεραπευτικά σχήματα.

Η συνολική επιβίωση δεν διέφερε ανάμεσα στις θεραπείες (29,4 έναντι 33,5 μηνών, P = 0,8). Στη θεραπεία PC, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια μαλλιών (P = 0,0001), στη θεραπεία PT περισσότερη λευκοκυτταροπενία (P = 0,01). Η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη στις ασθενείς οι οποίες ακολούθησαν το θεραπευτικό σχήμα που περιείχε τρεοσουλφάνη.

Η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης μονοθεραπείας με τρεοσουλφάνη (5 - 7 g/m<sup>2</sup>; κάθε 4 εβδομάδες) καταδείχθηκε σε μελέτη φάσης II σε 88 ασθενείς, οι οποίες

είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, (80 αξιολογήσιμες ως προς την αποτελεσματικότητα) με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Υπήρξαν 2 πλήρεις και 13 μερικές ανταποκρίσεις, οι οποίες δίνουν αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης 19%. Στις ασθενείς οι οποίες ανταποκρίθηκαν, ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 41 μήνες. 34% των ασθενών σταθεροποιήθηκαν με μέση επιβίωση 18 μηνών.

Σε 48 γυναίκες με προοδευτική εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από την κύρια θεραπεία, επιτεύχθηκε ποσοστό ανταπόκρισης 19% και σταθεροποίηση 31%. Οι τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες και μέτριες σε ένταση. Δεν παρατηρήθηκε απειλητική για τη ζωή μυελοκαταστολή, έμεση ανθεκτική στη θεραπεία και αλωπεκία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τρεοσουλφάνης σε όγκους παιδιατρικών ασθενών δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η από του στόματος απορρόφηση της τρεοσουλφάνης είναι εξαιρετική με τη βιοδιαθεσιμότητα να πλησιάζει το 100%.

#### Κατανομή

Ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση, η τρεοσουλφάνη κατανέμεται ταχέως στον οργανισμό. Η τρεοσουλφάνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

#### Βιομετασχηματισμός

Υπό φυσιολογικές συνθήκες (pH 7,4, θερμοκρασία 37 °C), η τρεοσουλφάνη μετατρέπεται αυτόματα (μη ενζυματικά) από φαρμακολογικά αδρανής τρεοσουλφάνη σε ενδιάμεσο ενεργό μονοεποξείδιο και τελικά σε L-διεποξυβουτάνιο.

Σε συγκεντρώσεις έως 100 μM, η τρεοσουλφάνη δεν είχε αδιαμφισβήτητη επίδραση σε δραστικότητες CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4 *in vitro*.

#### Αποβολή

Η μέση ( $\pm$  SD) τελική ημίσεια ζωή ( $t_{1/2B}$ ) της ενδοφλέβια χορηγούμενης τρεοσουλφάνης (8 g/m<sup>2</sup>) είναι  $1,94 \pm 0,99$  ώρες, με αθροιστική νεφρική αποβολή αναλλοίωτης τρεοσουλφάνης περίπου 25% (εύρος 5-49%).

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Οξεία τοξικότητα

Σε ποντικούς η από του στόματος LD<sub>50</sub> είναι 3360 mg τρεοσουλφάνης/kg σωματικού βάρους και η ενδοφλέβια LD<sub>50</sub> >2500 mg τρεοσουλφάνης/kg σωματικού βάρους.

Σε επίμυες η από του στόματος LD<sub>50</sub> είναι 2575 mg τρεοσουλφάνης/kg σωματικού βάρους και η ενδοπεριτοναϊκή LD<sub>50</sub> >2860 mg τρεοσουλφάνης/kg σωματικού βάρους.

#### Υποξεία τοξικότητα

Σε πιθήκους οι οποίοι έλαβαν υποξεία δόση (56-111 mg/kg/ημέρα) υπέστη βλάβη το αιματοποιητικό σύστημα. Σε υψηλότερες δόσεις (222-445 mg/kg/ημέρα) παρατηρήθηκαν επίσης διάρροια, ανορεξία και αισθητή απώλεια βάρους.



### *Χρόνια τοξικότητα*

Η χορήγηση τρεοσουλφάνης σε επίμυες επί επτά μήνες οδήγησε σε μείωση της σπερματογένεσης στους αρσενικούς και σε διαταραχές του κύκλου στους θηλυκούς. Όλα τα άλλα όργανα παρέμειναν αμετάβλητα.

### *Ογκογόνο και μεταλλαξιογόνο δυναμικό*

Σε μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος δόσεις τρεοσουλφάνης, παρατηρήθηκε οξεία μη λεμφική λευχαιμία σε 1,4% των ασθενών.

Η τρεοσουλφάνη, όπως και άλλοι κυτταροστατικοί παράγοντες με αλκυλιωτικές ιδιότητες, έχει μεταλλαξιογόνο δυναμικό. Συνεπώς, οι ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### *Αναπαραγωγική τοξικότητα*

Η τρεοσουλφάνη δεν έχει ελεγχθεί για αναπαραγωγική τοξικότητα σε πειράματα με ζώα. Ωστόσο, στη διάρκεια ελέγχου για χρόνια τοξικότητα σε επίμυες, προσδιορίστηκε καθυστερημένη σπερματογένεση και απουσία ωχρών σωματίων και ωοθυλακίων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Ουδέν

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

*Φαρμακευτικό προϊόν σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης:*

2 χρόνια

### *Ανασυσταμένα διαλύματα*

Μην φυλάσσετε το ανασυσταμένο προϊόν σε ψυγείο (2 - 8 °C) διότι ενδέχεται να προκληθεί καθίζηση. Τα διαλύματα που εμφανίζουν ενδείξεις καθίζησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Μην ψύχετε.

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες στους 30 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο διαφανές φιαλίδιο τύπου I 100 ml που έχει υποστεί λυοφιλίωση με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου 20 mm σφραγισμένο με επίπωμα flip-off 20 mm.

Το Treosulfan Tillomed διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 ή 5 φιαλίδια.

## **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Treosulfan Tillomed χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια έγχυση κατόπιν διάλυσης σε 100 mL ενέσιμου ύδατος.

Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

Επιθεωρήστε οπτικά πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Τυχόν ανασυσταμένο διάλυμα που φέρει ενδείξεις καθίζησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και πρέπει να καταστρέφεται όπως προβλέπει η νομοθεσία σχετικά με την απόρριψη επικινδύνων αποβλήτων (βλ. παρακάτω).

Αποκλειστικά για μία χρήση, τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ομοίως με όλες τις κυτταροτοξικές ουσίες, πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις κατά τον χειρισμό του Treosulfan Tillomed.

*Οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό αντινεοπλασματικών παραγόντων:*

1. Η ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό.
2. Η διαδικασία πρέπει να εκτελείται σε ειδικά καθορισμένο χώρο.
3. Πρέπει να λαμβάνεται επαρκής προστασία και να χρησιμοποιούνται γάντια, μάσκες και κατάλληλη ένδυση.
4. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της κατά λάθος επαφής του φαρμακευτικού προϊόντος με τους οφθαλμούς. Σε περίπτωση επαφής του διαλύματος με το δέρμα ή τους οφθαλμούς, ξεπλύνετε την περιοχή με άφθονη ποσότητα νερού ή φυσιολογικού ορού. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια απλή κρέμα για να αντιμετωπιστεί ο προσωρινός ερεθισμός του δέρματος. Σε περίπτωση που προσβληθούν οι οφθαλμοί, αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
5. Μέλη του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζονται κυτταροτοξικά σκευάσματα.
6. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά την απόρριψη αντικειμένων (σύριγγες, βελόνες κ.λπ.) που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση κυτταροτοξικών ουσιών.
7. Η επιφάνεια εργασίας πρέπει να καλύπτεται με απορροφητικό πλαστικοποιημένο χαρτί μίας χρήσης.
8. Χρησιμοποιείτε εξαρτήματα Luer-lock σε όλες τις σύριγγες και τα σετ. Συνιστώνται βελόνες μεγάλου διαμετρήματος για την ελαχιστοποίηση της πίεσης και του ενδεχόμενου σχηματισμού αερολύματος. Το τελευταίο μπορεί επίσης να ελαττωθεί χρησιμοποιώντας βελόνα αερισμού.

### *Οδηγίες για την ανασύσταση του Treosulfan Tillomed*

Προς αποφυγή προβλημάτων διαλυτότητας κατά την ανασύσταση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής.

1. Ο διαλύτης, το ενέσιμο ύδωρ, θερμαίνεται στους 25 - 30 °C (όχι παραπάνω!) σε υδατόλουτρο.

2. Το Treosulfan Tillomed αφαιρείται προσεκτικά από την εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου έγχυσης με ανατάραξη.

Η διαδικασία είναι πολύ σημαντική διότι η ύγρανση της κόνεως που κολλάει στην επιφάνεια επιφέρει κατακάθιση. Στην περίπτωση κατακάθισης, πρέπει να αναταράξετε το φιαλίδιο δυνατά και παρατεταμένα.

3. Η μία άκρη του διπλού σωληνίσκου τοποθετείται στο ελαστικό πώμα του φιαλιδίου νερού. Το φιαλίδιο του Treosulfan Tillomed τοποθετείται ανάποδα στο άλλο άκρο του σωληνίσκου. Τα φιαλίδια αναποδογυρίζονται και το νερό εισχωρεί στο κάτω φιαλίδιο ενώ το φιαλίδιο ανακινείται απαλά.

Σύμφωνα με τις συγκεκριμένες οδηγίες, η συνολική διαδικασία της ανασύστασης δεν πρέπει να διαρκέσει πάνω από 2 λεπτά.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U.  
Calle Marcelo Spinola 8,  
planta 1, Puerta F, 28016,  
Μαδρίτη, Ισπανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

HH/MM/EEEE