

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALLOPRE 5 g infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 5 g treosulfan içerir.
Sulandırıldıktan sonra 1 mL çözelti 50 mg treosulfan içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Beyaz, kristalimsi topak veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALLOPRE, aktif tedavi seçeneklerini tüketmiş relaps veya metastatik epitelyal over kanser hastalarında endikedir.

Erişkinlerin ve 1 aydan büyük pediyatrik hastaların malign ve non-malign hastalıklarında allojenik kök hücre nakli öncesi fludarabin ile kombine olarak hazırlık rejiminde kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Over kanseri

Monoterapi olarak kullanıldığında treosulfan dozajı 5-8 g/m²'dir.

Daha önce miyelosupresif ajanlarla tedavi veya radyoterapi ve azalmış performans durumu gibi risk faktörlerinin mevcut olduğu hastalarda doz 6 g/m²'ye veya daha düşük bir doza indirilmelidir.

Tedavi 3-4 haftada bir tekrarlanmalıdır.

Sisplatin ile kombinasyonda treosulfan 5 g/m² dozunda uygulanmalı ve tedavi kürleri 3-4 haftada bir tekrarlanmalıdır.

Tedavi süresi

Genellikle treosulfan ile 6 tedavi kürü verilmektedir.

Progresif hastalık durumunda ve/veya tolere edilemeyen advers olayların varlığında tedavi durdurulmalıdır.

Doz değişikliği

Eğer treosulfan uygulandıktan sonra beyaz kan hücre sayısı 1.000/mcl'nin altına düşerse ve/veya trombosit sayısı 25.000/mcl'nin altına düşerse sonraki doz 1 g/m² azaltılmalıdır.

Üç hafta sonra beyaz kan hücre sayısı 3.500/mcl'den az ise veya trombosit sayısı 100.000/mcl'den düşükse tedavi verilmemelidir. Bir hafta sonra kan sayımı tekrarlanmalıdır ve hematolojik parametreler tatminkâr ise tedavi yeniden başlatılabilir.

Eğer bundan sonra değerlerde hala bir değişiklik olmazsa treosulfan dozu monoterapi durumunda 6 g/m²'ye ve sisplatin ile kombinasyonda 3 g/m²'ye düşürülmelidir.

Eğer tedavi sırasında beyaz kan hücre sayısı 3.500/mcl'nin altına düşmezse ve/veya trombosit sayısı 100.000/mcl'nin altına inmezse, sonraki tedavi küründe doz 1 g/m² arttırılabilir.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Treosulfan, hazırlayıcı tedavi ve takiben allojenik HKHT (hematopoetik kök hücre transplantasyonu) konusunda deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

Malign hastalığı olan yetişkinler

Treosulfan, fludarabin ile kombinasyon halinde verilir.

Tavsiye edilen uygulama dozu ve planı şöyledir:

- Treosulfan günde 10 g/m² vücut yüzey alanı (VYA) kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe üç gün (-4, -3, -2. günler) iki saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam treosulfan dozu 30 g/m²'dir;
- Fludarabin günde 30 mg/m² VYA kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe beş gün (-6, -5, -4, -3, -2. günler) 0,5 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam fludarabin dozu 150 mg/m²'dir;
- Treosulfan -4, -3, -2. günlerde fludarabinden önce uygulanmalıdır (FT₁₀ rejimi).

Non-malign hastalığı olan yetişkinler

Treosulfan, tiyotepa ile birlikte veya tiyotepa olmadan, fludarabin ile kombine verilir.

Önerilen doz ve uygulama takvimi şöyledir:

- Treosulfan günde 14 g/m² vücut yüzey alanı (VYA) kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe üç gün (-6, -5, -4. günler) iki saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam treosulfan dozu 42 g/m²'dir;
- Fludarabin günde 30 mg/m² VYA kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe beş gün (-7, -6, -5, -4, -3. günler) 0,5 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam fludarabin dozu 150 mg/m²'dir;
- Treosulfan -6, -5, -4. günlerde fludarabinden önce uygulanmalıdır (FT₁₄ rejimi).

- Tiyotepa 5 mg/kg, günde iki kez, kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce -2. günde 2-4 saat boyunca iki intravenöz infüzyon olarak verilir.

Uygulama şekli:

Over kanseri

Treosulfan 15-30 dakika boyunca intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Treosulfan iki saatlik infüzyon şeklinde intravenöz kullanım içindir.

Tıbbi ürün hazırlanmadan veya uygulanmadan önce alınması gereken önlemler

Uygulanmadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Treosulfanı hazırlarken ve uygularken ürüne solunum yoluyla maruz kalım, ciltle teması veya muköz membranlarla temasından kaçınılmalıdır. Hamile personelin sitotoksik ürünlerle teması önlenmelidir.

Ekstravazasyonu önlemek için intravenöz uygulama güvenli bir teknik kullanılarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Over kanseri

Yaşlı hastalar ve böbrek hastalığı olan hastalar:

Treosulfan böbrekler yoluyla atılır. Yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan sayımları dikkatle izlenmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Treosulfan'ın over kanserinde çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı popülasyonun herhangi bir alt grubunda doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede fonksiyon bozukluğu için doz ayarlaması gerekmez ancak treosulfan ağır fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

1 Aydan Büyük Pediyatrik popülasyon

Treosulfan, tiyotepa ile birlikte (yoğunlaştırılmış rejim; FT₁₀₋₁₄TT rejimi) veya tiyotepa olmaksızın (FT₁₀₋₁₄ rejimi), fludarabin ile kombinasyon halinde uygulanır.

Önerilen doz ve uygulama takvimi şöyledir:

- Treosulfan günde 10-14 g/m² vücut yüzey alanı (VYA) kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe üç gün (-6, -5, -4. günler) iki saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam treosulfan dozu 30-42 g/m²'dir;

Treosulfan dozu hastanın VYA'sına göre aşağıda belirtilen şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2):

Vücut yüzey alanı (m ²)	Treosulfan dozu (g/m ²)
≤ 0,4	10,0
> 0,4 – 0,9	12,0
≥ 0,9	14,0

- Fludarabin günde 30 mg/m² VYA kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce peş peşe beş gün (-7, -6, -5, -4, -3. günler) 0,5 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Toplam fludarabin dozu 150 mg/m²'dir;

- Treosulfan fludarabinden önce uygulanmalıdır;

- Tiyotepa (yoğunlaştırılmış rejim günde iki kez 5 mg/kg), kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce -2. günde 2-4 saat boyunca iki intravenöz infüzyon olarak verilir.

1 aylıktan küçük çocuklarda treosulfanın etkinliği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye aşırı duyarlılık.

Şiddetli ve devam eden kemik iliği depresyonu

Emzirme

Kontrol altında olmayan aktif enfeksiyon hastalığı

Şiddetli eş zamanlı kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalığı

Fanconi anemisi ve diğer DNA kırığı onarım bozuklukları

Hamilelik (bkz. Bölüm 4.6)

Canlı aşı uygulanması

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Over kanseri

Enfeksiyon riski

Enfeksiyonların (mikotik, viral, bakteriyel) riski artar.

Hematolojik etkiler ve kan sayımı takibi

Treosulfanın doz sınırlayıcı yan etkisi, genellikle geri dönüşlü olan miyelosupresyondur. Miyelosupresyon lökositlerde ve trombositlerde düşüş ve hemoglobinde azalma ile kendini gösterir. Lökositler ve trombositler genellikle 28 gün sonra başlangıç düzeylerine geri döner.

Kemik iliği fonksiyonunun inhibisyonu kümülatif olduğundan, kan sayımı üçüncü tedavi küründen itibaren daha kısa aralıklarla takip edilmelidir.

Treosulfan kemik iliği fonksiyonunu baskılayan diğer tedavi formlarıyla (örn., radyoterapi) kombine kullanılırsa bu özellikle önemlidir.

Malignite riski

Oral treosulfan dozlarıyla uzun dönemli tedavi sırasında sekiz hastada (553 hastanın %1,4'ü) akut non-lenfositik lösemi gelişmiştir. Risk treosulfanın kümülatif dozuna bağlı olarak

değişmiştir. İlave olarak miyelom, miyeloproliferatif bozukluk ve miyelodisplastik sendromun tekil vakaları raporlanmıştır.

Kardiyak toksisite

Bir kardiyomiyopati vakasının treosulfan ile ilişkili olduğu tamamen dışlanamamaktadır.

Pulmoner toksisite

Eğer alerjik alveolit veya pulmoner fibroz gelişirse treosulfan kalıcı olarak kesilmelidir.

Sistit riski

Muhtemel hemorajik sistit gelişimi nedeniyle hastalara intravenöz infüzyondan sonra 24 saate kadar daha fazla sıvı tüketmeleri söylenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Treosulfan böbrekler yoluyla atıldığından, kan sayımları böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle izlenmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Canlı aşılar ile birlikte kullanım

Sitostatik tedavi canlı aşılarda kullanıldığı bağışıklamadan sonra yaygın enfeksiyon riskini arttırabilir. Bu nedenle, treosulfan alan hastalarda canlı aşılar kullanılmamalıdır.

Ekstravazasyon

İnfüzyon sırasında hatasız bir teknik kullanılmasına dikkat edilmelidir çünkü treosulfan çözeltisinin civardaki dokuya ekstravazasyonu sonucunda ağırlı enflamatuvar reaksiyonlar meydana gelebilir. Ekstravazasyon meydana gelirse infüzyon derhal durdurulmalı ve kalan doz başka bir vene uygulanmalıdır.

Gebeliğin önlenmesi

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonraki ilk 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Miyelosupresyon

Pansitopeni ile birlikte derin mielosupresyon treosulfana dayalı hazırlık rejiminin istenen tedavi etkisidir ve tüm hastalarda görülür. Bu nedenle, hematopoetik sistem toparlanıncaya kadar kan hücre sayılarının sık aralıklarla izlenmesi önerilir.

Şiddetli nötropeni fazları sırasında (nötropenik periyodun medyan süresi yetişkinlerde 14-17,5 gün ve pediyatrik hastalarda 20-22 gündür) enfeksiyon riski artar. Dolayısıyla profilaktik veya ampirik antienfektif tedavi (bakteriyel, viral, fungal) düşünülmelidir. Büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), trombosit ve/veya kırmızı kan hücresi desteği endike olan şekilde verilmelidir.

Sekonder maligniteler

Sekonder maligniteler allojenik HKHT'den sonra uzun süre hayatta kalan hastalarda iyi bilinen komplikasyonlardır. Treosulfanın bunların ortaya çıkmasına ne derece katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Olası bir ikinci bir malignite oluşması riski hastaya açıklanmalıdır. İnsan verileri esas alınarak treosulfan Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından bir insan karsinojeni olarak sınıflandırılmıştır.

Mukozit

Oral mukozit (yüksek şiddet derecesi dahil) treosulfana dayalı hazırlık ve takiben allojenik HKHT'den sonra çok yaygın bir istenmeyen etkidir (bkz. Bölüm 4.8). Mukozit profilaksisinin kullanımı (örn., topikal antimikrobiyaller, bariyer koruyucular, buz ve yeterli ağız hijyeni) önerilir.

Aşılar

Canlı zayıflatılmış aşıların eş zamanlı kullanımı önerilmez.

Fertilite

Treosulfan fertiliteyi olumsuz etkileyebilir. Dolayısıyla, treosulfan tedavisi alan erkeklere tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar baba olmamaları ve treosulfan tedavisine bağlı geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermlerinin dondurularak saklanması konusunda hekim tavsiyesi almaları önerilir.

Premenopozal hastalarda over supresyonu ve amenore ile birlikte menopoza semptomları yaygın biçimde görülmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Pediyatrik popülasyon

Nöbetler

Primer immün yetmezlikleri olan bebeklerde (≤ 4 aylık) fludarabin veya siklofosfamid ile kombine olarak treosulfan ile hazırlık tedavisinden sonra nöbetlere dair tekil raporlar alınmıştır. Bu nedenle, 4 aylık veya daha küçük bebekler nörolojik advers reaksiyon belirtileri açısından izlenmelidir. Bunların nedeninin treosulfan olduğu kanıtlanamamışsa da, 1 yaşından küçük çocuklarda klonazepam profilaksisi düşünülebilir.

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Treosulfana dayalı hazırlık tedavisi alan pediyatrik hastalarda yaş ile solunum toksisitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bir yaşından küçük çocuklarda (esas olarak malign olmayan hastalıklar, özellikle immün yetmezlikleri olanlar) III/IV. derece solunum toksisitesi daha fazla ortaya çıkmıştır; bunun muhtemel nedeni hazırlık tedavisine başlanmadan önce mevcut olan akciğer enfeksiyonlarıdır.

Bebek bezi dermatiti

Treosulfanın idrarla atılması nedeniyle küçük çocuklarda bebek bezi dermatiti görülebilir. Bu nedenle her bir treosulfan infüzyonundan sonra bebek bezleri sık sık, 6–8 saatte bir değiştirilmelidir.

Ekstravazasyon

Treosulfan tahriş edici madde olarak kabul edilir. İntravenöz uygulama güvenli bir teknik kullanılarak yapılmalıdır. Ekstravazasyondan şüphelenilmesi halinde genel güvenlik tedbirleri uygulanmalıdır. Hiçbir spesifik önlemin önerilebilir nitelikte olduğu kanıtlanmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir hastada ibuprofen/klorokinin etkisi eş zamanlı treosulfan uygulandığında azalmıştır.

Yüksek doz kemoterapide treosulfanın hiçbir etkileşimi gözlenmemiştir.

Detaylı *in vitro* çalışmalar treosulfanın yüksek plazma konsantrasyonları ile CYP3A4, CYP2C19 veya P-glikoprotein (P-gp) substratları arasında potansiyel etkileşimleri tamamen dışlamamıştır. Treosulfan, testosteron substratı kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 enzimlerini inhibe etmemektedir. Bununla birlikte, treosulfanın CYP2C19 için ve midazolam substratı kullanılarak değerlendirilen CYP3A4 için geri dönüşümlü (reversibl) inhibitör olduğu gösterilmiştir. Treosulfan, çok yüksek konsantrasyonlar dışında, çeşitli taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşen substrat taşınmasını inhibe etmemektedir; ancak P-gp ve MATE2 taşıyıcıları bu durumun istisnasını oluşturmaktadır.

Fizyolojik temelli farmakokinetik modelleme, CYP3A4 için zayıf (EAA oranı $\geq 1,25$ ve < 2) ile orta (EAA oranı ≥ 2 ve < 5) arası etkileşimi, CYP2C19 için zayıf bir etkileşimi ve P-gp için ihmal edilebilir düzeyde etkileşimi (EAA oranı $< 1,25$) öngörmüştür. Bu nedenle, terapötik indeksi dar, CYP3A4 veya CYP2C19 substratları olan tıbbi ürünler (örn., takrolimus) treosulfan tedavisi sırasında verilmemelidir.

Tedavilerin genel zamanlaması ve eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünlerin kendi farmakokinetik özellikleri (örn., yarı ömrü) göz önüne alınarak, eş zamanlı kullanılan tüm tıbbi ürünler treosulfanın 2 saatlik intravenöz infüzyonundan 2 saat önce veya 8 saat sonra uygulanırsa etkileşim potansiyeli “etkileşim yok” (EAA oranı $< 1,25$) seviyesine düşürülebilir.

Treosulfanın fludarabinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan, cinsel aktif kadınlar ve erkekler tedavi süresince ve tedavinin ardından 6 aya kadar etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Treosulfanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Treosulfan gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. ALLOPRE gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İnsanlarda Treosulfan ile elde edilen deneyime göre, tüm alkilleyici ajanlar mutajenik potansiyele sahiptir. Eğer tedavi sırasında veya sonrasında gebelik meydana gelirse, genetik danışmanlık olasılığı düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Treosulfanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu ürün emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Treosulfan kadınlarda ve erkeklerde fertiliteyi olumsuz etkileyebilir. Geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle erkekler tedaviden önce spermlerinin dondurularak saklanması konusunda hekim tavsiyesi almalıdır.

Hazırlık rejimlerinde kullanılan diğer alkilleyici ajanlar için de bilindiği gibi, treosulfan premenopozal kadınlarda over supresyonu ve amenore ile birlikte menopoz semptomlarına yol açabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Treosulfan araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede etkiye sahiptir. Treosulfanın bulantı, kusma veya baş dönmesi gibi belirli advers reaksiyonlarının bu işlevleri etkileme olasılığı vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Over kanseri

En sık bildirilen istenmeyen etkiler miyelosupresyon ve gastrointestinal şikayetlerdir. Bu olaylar genellikle hafiftir ve treosulfan tedavisinden sonra düzelir. Kemik iliği supresyonu treosulfanın doz sınırlayıcı etkisidir.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Derin miyelosupresyon/pansitopeni hazırlık rejiminin istenen tedavi etkisidir ve tüm hastalarda görülür. Kan hücre sayıları HKHT'den sonra genellikle normale döner.

Treosulfana dayalı hazırlık rejimini takiben allojenik HKHT sonrasında en yaygın biçimde gözlenen advers reaksiyonlar (yetişkinler/pediyatrik hastalar) tüm enfeksiyonlar (%10,1/%11,6), gastrointestinal bozukluklar (bulantı [%38,0/%26,4], stomatit [%36,4/%66,1], kusma [%22,5/%42,1], diyare [%14,4/%33,1], abdominal ağrı [%9,6/%17,4]), yorgunluk (%14,4/%1,7), hepatotoksisite (%0,3/%26,4), febril nötropeni (%10,1/%1,7), iştah azalması (%8,0/%0,8), makulopapüler döküntü (%5,2/%7,4), kaşıntı (%2,8/%10,7), alopesi (%1,5/%9,9), pireksi (%4,1/%13,2), ödem (%6,2/%0,8), döküntü (%0,7/%5,8), ve alanin transaminaz (ALT [%4,9/%10,7]), aspartat transaminaz (AST [%4,1/%6,6]), ve bilirubin (%17,1/%6,6) yükselmelerini içerir.

Advers etkiler tablosu

Sıklık

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Over kanseri

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Organ Sınıfı	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın: Enfeksiyonlar (mikotik, viral, bakteriyel) Çok seyrek: Sepsis
Neoplazmlar, benign, malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil)	Yaygın olmayan: Tedaviye bağlı sekonder maligniteler (akut non-lenfositik lösemi, miyelodisplastik sendrom, miyelom, miyeloproliferatif bozukluk)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Miyelosupresyon (lökositopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi) Seyrek: Pansitopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek: Alerjik reaksiyonlar
Endokrin hastalıklar	Çok seyrek: Addison hastalığı
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Çok seyrek: Hipoglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	Çok seyrek: Parestezi
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek: Kardiyomiyopati
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Çok seyrek: Pulmoner fibroz, alerjik alveolit, pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar	Çok seyrek: Kusma, bulantı Yaygın olmayan: Stomatit
Karaciğer ve safra kesesi hastalıkları	Çok seyrek: Sarılık, karaciğer fonksiyon değerlerinde artış
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Saç dökülmesi (genellikle hafif), bronz deri pigmentasyonu Çok seyrek: Skleroderma, psöriazisin tetiklenmesi, eritem, ürtiker
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok seyrek: Hemorajik sistit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok seyrek: Grip benzeri şikayetler, lokal ağrılı enflamatuvar reaksiyonlar (ekstravazasyon durumunda)

Seçilmiş yan etkilerin tanımı

İkincil malignite riski

Ticari olmayan bir veri koleksiyonu oral treosulfan ile uzun süreli tedavi sırasında akut lenfatik olmayan lösemi gelişen yedi hasta (553 hastanın %1,3'ü) bildirmiştir. Risk kümülatif treosulfan dozuna bağlıydı. Spontan raporlama sistemi ayrıca treosulfan tedavisinden sonra miyelom, miyeloproliferatif hastalık veya miyelodisplastik sendromların ortaya çıktığı izole vakalar bildirmiştir.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Yetişkinler

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki tabloda sunulan advers reaksiyonların sıklıkları treosulfan ile fludarabin kombinasyonunun yetişkin hastalarda allojenik HKHT'den önce hazırlık tedavisi olarak araştırıldığı 5 klinik çalışmadan (toplam 613 hastayı içeren) alınmıştır. Treosulfan arka arkaya 3 gün 10-14 g/m² VYA doz aralığında uygulanmıştır.

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Tüm Advers Reaksiyonlar /Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar / Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar*	Yaygın Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal), sepsis ^a Bilinmiyor Septik şok ^c	Yaygın Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal), sepsis ^a Bilinmiyor Septik şok ^c
Neoplazmlar, benign, malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil)*	Bilinmiyor Tedaviyle ilişkili ikinci malignite	Bilinmiyor Tedaviyle ilişkili ikinci malignite
Kan ve lenf sistemi hastalıkları*	Çok yaygın Miyelosupresyon, pansitopeni, febril nötropeni	Çok yaygın Miyelosupresyon, pansitopeni, febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları*	Yaygın Aşırı duyarlılık	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın İştah azalması Yaygın olmayan Hiperglisemi ve hipoglisemi dahil glukoz tolerans bozukluğu	Yaygın İştah azalması Yaygın olmayan Hiperglisemi ve hipoglisemi dahil glukoz tolerans bozukluğu

	Bilinmiyor Asidoz ^b	Bilinmiyor Asidoz ^b
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın Uykusuzluk Yaygın olmayan Konfüzyon hali	Bilinmiyor Konfüzyon hali
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Baş ağrısı, baş dönmesi Yaygın olmayan İntrakranyal kanama, periferik duyuşal nöropati Bilinmiyor Ensefalopati, ekstrapiramidal bozukluk, senkop, parestezi	Yaygın olmayan Baş ağrısı Bilinmiyor Ensefalopati, intrakranyal kanama, senkop, periferik duyuşal nöropati
Göz hastalıkları	Bilinmiyor Göz kuruluğu	
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan Vertigo	
Kardiyak hastalıklar*	Yaygın Kardiyak aritmiler (örn., atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi) Bilinmiyor Kardiyak arrest, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, perikardiyal efüzyon	Yaygın olmayan Kardiyak aritmiler (örn., atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi) Bilinmiyor Kardiyak arrest, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	Yaygın Hipertansiyon, yüz ve boyunda kızarıklık hipotansiyon Yaygın olmayan Hematom Bilinmiyor Emboli	Yaygın olmayan Hipertansiyon Bilinmiyor Emboli
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Yaygın Dispne, burun kanaması Yaygın olmayan Pnömonit, plevra efüzyonu, farenks veya larenks enflamasyonu, orofaringeal ağrı, hıçkırık Bilinmiyor Laringeal ağrı, öksürük, disfoni	Yaygın olmayan Dispne Bilinmiyor Pnömonit, plevra efüzyonu, farenks enflamasyonu, burun kanaması

Gastrointestinal hastalıkları *	Çok yaygın Stomatit/mukozit, diyare, bulantı, kusma Yaygın Ağız bölgesinde ağrı, gastrit, dispepsi, konstipasyon, disfaji, abdominal ağrı, özofageal veya gastrointestinal ağrı Yaygın olmayan Ağızda kanama, abdominal distansiyon, ağrı kuruluğu Bilinmiyor Mide kanaması, nötroopenik kolit, özofajit, anal enflamasyon	Yaygın Stomatit/mukozit, diyare, bulantı, abdominal ağrı Yaygın olmayan Kusma, ağız bölgesinde ağrı, disfaji, özofageal veya gastrointestinal ağrı Bilinmiyor Mide kanaması veya ağızda kanama, nötroopenik kolit
Hepatobiliyer hastalıklar*	Yaygın olmayan Veno-oklüzif karaciğer hastalığı Bilinmiyor Hepatotoksisite, hepatomegali	Bilinmiyor Veno-oklüzif karaciğer hastalığı, hepatotoksisite
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın Makulo-papüler döküntü, purpura, eritem, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, kaşıntı, saç dökülmesi Yaygın olmayan Eritema multiforme, akneiform dermatit, döküntü, cilt kuruluğu Bilinmiyor Deri nekrozu veya ülseri, dermatit, deride hiperpigmentasyon^d	Yaygın olmayan Makulo-papüler döküntü, Bilinmiyor Deri nekrozu, purpura, eritem
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kemik ağrısı, eklem ağrısı Yaygın olmayan Kas ağrısı	Bilinmiyor Ekstremitelerde ağrı, kemik ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın Akut böbrek hasarı, hematüri Yaygın olmayan İdrar yolunda ağrı Bilinmiyor Böbrek yetmezliği, hemorajik sistit^c, dizüri	Yaygın olmayan Akut böbrek hasarı Bilinmiyor Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Astenik durumlar (yorgunluk, asteni, letarji) Yaygın Ödem, pireksi^c, üşüme Yaygın olmayan Kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı, ağrı	Yaygın Yorgunluk Bilinmiyor Kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı, pireksi^c
Araştırmalar	Çok yaygın Kanda bilirübin artışı Yaygın Transaminazlarda (ALT/AST) yükselme, γGT artışı, C-reaktif protein artışı, kilo kaybı, kilo artışı Yaygın olmayan Kanda alkalın fosfataz artışı Bilinmiyor Kanda laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinde artış	Yaygın Kanda bilirübin artışı, transaminazlarda (ALT/AST) yükselme, γGT artışı Yaygın olmayan C-reaktif protein artışı Bilinmiyor Kanda alkalın fosfataz artışı

* Aşağıdaki detaylı bölümlere bakınız

^a Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon ile birlikte derece 3 veya 4 nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [ANC] $< 1,0 \times 10^9/L$) ve sepsis

^b Asidoz, plazmada treosulfan aktivasyonu/kesilerek küçük bölümlere ayrılmasına bağlı olarak metan sülfonik asit açığa çıkmasının bir sonucu olabilir

^c Treosulfana dayalı hazırlık tedavisinden sonra diğer kaynaklardan elde edilen vaka raporları (> 2)

^d Bronz pigmentasyon

^e ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ olarak tanımlanan nötropeni yokluğunda ateş

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Tüm enfeksiyonlar

Enfeksiyonların toplam insidansı %10,1'di (62/613). Buna bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların (50/613; %8,1) ve tüm sepsis olaylarının (12/613; %2) insidansı dahildir. En sık görülen enfeksiyon türü akciğer enfeksiyonuydu (10/62 [%16,1]). Patojenler bakterileri (örn., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virüsleri (örn., sitomegalovirüs [CMV], Epstein-Barr virüsü [EBV]) ve mantarları (örn., *Kandida*) içermiştir. Tüm sepsis olayları sepsis (9/613; %1,5), stafilokokal sepsis (2/613; %0,3) ve enterokokal sepsisi (1/613; %0,2) içerir. Enfeksiyon oranı -4. günden -2. güne kadar günde 10 g/m² treosulfan doz rejimiyle tedavi edilen hastalarda en düşüktü (%8,1).

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

613 yetişkin hastadan 1'inde (%0,2) ikinci bir malignite (meme kanseri) gelişmiştir. Treosulfana dayalı hazırlık rejiminden sonra az sayıda ilave ikinci malignite vakaları başka araştırmacılar tarafından raporlanmıştır. Solid tümörleri olan hastalarda oral treosulfanın klasik dozlarıyla uzun süreli tedaviden sonra 553 hastanın %1,4'ünde akut miyeloid lösemi gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Kan hastalıkları 613 yetişkin hastadan 62'sinde (%10,1) gözlenmiştir. En sık görülen advers reaksiyon febril nötropeniydi (%10,1). En düşük insidans -4. günden -2. güne kadar uygulanan günde 10 g/m² doz rejimiyle kaydedilmiştir (%4,4).

Medyan (%25/%75 persentiller) nötropeni süresi 10 g/m² treosulfan dozuyla 14 (12, 20) gün ve 14 g/m² treosulfan dozuyla 17,5 (14, 21) gündü.

Kardiyak hastalıklar

21 hastada (%3,4) kardiyak hastalıklar gözlenmiştir. En sık raporlanan advers reaksiyonlar atriyal fibrilasyon (%1,0), sinüs taşikardisi (%0,8), supraventriküler taşikardi (%0,3) ve ventriküler ekstrasistolü (%0,3) içeren kardiyak aritmilerdi. Kardiyak arrest, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsünün tekli vakaları bildirilmiştir. Kardiyak hastalıkların en düşük sıklığı -4. günden -2. güne kadar uygulanan günde 10 g/m² doz rejimiyle gözlenmiştir (%2,6).

Gastrointestinal bozukluklar

Gastrointestinal hastalıklar 379 hastada (%61,8) gözlenmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (%38,0), stomatit (%36,4), kusma (%22,5), diyare (%14,4) ve abdominal ağrıydı (%9,6). Bu advers reaksiyonların en düşük sıklıkları -4. günden -2. güne kadar uygulanan günde 10 g/m² doz rejimiyle görülmüştür (sırasıyla %21,5, %32,2, %14,8, %5,9 ve %6,7).

Hepatobiliyer hastalıklar

Veno-oklüzif karaciğer hastalığının (VOH) toplam insidansı %0,8'di (5/613). VOH yalnızca günde 14 g/m² doz rejimiyle meydana gelmiştir. Bu vakaların hiçbirisi ölümle sonuçlanmamış veya hayati tehlikeye yol açmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Advers reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Aşağıdaki tabloda sunulan advers reaksiyonlar malign veya non-malign hastalıkları olan pediyatrik hastalara treosulfanın fludarabin ile birlikte (ve çoğunlukla ilave olarak tiyotepa ile) allojenik HKHT'den önce hazırlık tedavisi olarak uygulandığı toplam 121 hastayı içeren iki klinik çalışmadan elde edilmiştir (medyan yaş 7 [aralık 0–17 yaş]). Treosulfan arka arkaya üç gün 10-14 g/m² VYA doz aralığında uygulanmıştır.

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Tüm Advers Reaksiyonlar /Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar / Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar*	Çok yaygın Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal)	Yaygın Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal)
Neoplazmlar, benign, malign ve tanımlanmamış (kistler ve	Bilinmiyor Tedaviyle ilişkili ikinci	Bilinmiyor Tedaviyle ilişkili ikinci

polipler dahil)*	malignite ^a	malignite ^a
Kan ve lenf sistemi hastalıkları*	Çok yaygın Miyelosupresyon, pansitopeni Bilinmiyor Febril nötropeni	Çok yaygın Miyelosupresyon, pansitopeni Bilinmiyor Febril nötropeni
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Bilinmiyor Alkaloz, elektrolit dengesizliği, hipomagnezemi, iştah kaybı	Bilinmiyor Alkaloz
Sinir sistemi hastalıkları*	Yaygın Baş ağrısı Bilinmiyor Nöbet, parestezi	Bilinmiyor Parestezi
Göz hastalıkları	Bilinmiyor Konjunktiva kanaması, göz kuruluğu	
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor Kapiler sızıntı sendromu, hipertansiyon, hipotansiyon	Bilinmiyor Kapiler sızıntı sendromu, hipertansiyon, hipotansiyon
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Yaygın Orofaringeal ağrı, burun kanaması Bilinmiyor Hipoksi, öksürük	Bilinmiyor Hipoksi
Gastrointestinal hastalıklar*	Çok yaygın Stomatit/mukozit, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı Yaygın Disfaji, anal inflamasyon, ağız bölgesinde ağrı Bilinmiyor Nötropenik kolit, dispepsi, proktit, dişetlerinde ağrı, özafajiyal ağrı, konstipasyon	Çok yaygın Stomatit/mukozit, Yaygın Disfaji, diyare, bulantı, kusma Bilinmiyor Nötropenik kolit, abdominal ağrı, özofajiyal ağrı
Hepatobiliyer hastalıklar	Çok yaygın Hepatotoksisite Bilinmiyor Veno-oklüzif karaciğer hastalığı, hepatomegali,	

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın Kaşıntı, alopesi Yaygın Eksfoliyatif dermatit, makulo-papuler döküntü, döküntü, eritem, ürtiker, cilt ağrısı, deride hiperpigmentasyon^b, Bilinmiyor Deri ülseri, eritema multiforme, büllöz dermatit, akneiform dermatit, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, bebek bezi dermatiti^a	Yaygın Eksfoliyatif dermatit, makulo-papuler döküntü, Bilinmiyor Eritem
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Bilinmiyor Ekstremitelerde ağrı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, nonenfektif sistit, hematüri	Bilinmiyor Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, nonenfektif sistit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor Skrotal eritem, penis ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Pireksi^c Yaygın Üşüme Bilinmiyor Yüzde ödem, yorgunluk, ağrı	
Araştırmalar	Çok yaygın ALT yükselmesi Yaygın AST yükselmesi, kanda bilirübin artışı, C-reaktif protein artışı Bilinmiyor γGT artışı	Yaygın ALT yükselmesi, kanda bilirübin artışı Bilinmiyor AST yükselmesi, γGT artışı, C-reaktif protein artışı

* Aşağıdaki detaylı bölümlere bakınız

^a Treosulfana dayalı hazırlık tedavisinden sonra diğer kaynaklardan elde edilen vaka raporları (> 1)

^b Bronz pigmentasyon

^c ANC < 1,0 x 10⁹/L olarak tanımlanan nötropeni yokluğunda ateş

Seçili advers reaksiyonların tarifi

Enfeksiyonlar

121 pediyatrik hastada enfeksiyonların toplam insidansı %11,6'ydı (14/121) ve yetişkin hastalardaki insidans ile benzerdi. Enfeksiyon sıklığı 12–17 yaş arası pediyatrik yaş grubunda (6/39 [%15,4]) daha küçük çocuklara kıyasla daha yüksekti (7/59 [%11,9]).

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Orak hücre hastalığı için treosulfan bazlı hazırlık rejiminden yaklaşık 12 ay sonra bir çocukta ikinci bir malignite (miyelodisplastik sendrom) vakası bildirilmiştir.

Treosulfan bazlı hazırlık rejiminden sonra ikinci bir maligniteye ilişkin altı vaka başka araştırmacılar tarafından raporlanmıştır. Beş pediyatrik hastanın tümü primer immün yetmezlikler yani neoplazi riski zaten artmış olan hastalıklar için allojenik HKHT almıştır. Bu hastalarda miyelodisplastik sendrom, akut lenfoblastik lösemi ve Ewing sarkomu gelişmiştir. Hemofagositik lenfositosisitozlu bir hastada ikincil juvenil kronik miyeloid lösemi gelişmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Medyan (%25/%75 persentiller) nötropeni süresi malign hastalıkları olan pediyatrik hastalarda 22 (17, 26) gün ve non-malign hastalıkları olan hastalarda 20 (15, 25) gündü.

Sinir sistemi hastalıkları

121 pediyatrik hastadan 1'inde ensefalit enfeksiyonu kapsamında nöbet bildirilmiştir. Primer immün yetmezlikleri olan çocuklarda yürütülen, araştırmacı tarafından başlatılan bir çalışmadan alınan bir rapor treosulfan bazlı diğer hazırlık rejimlerinden sonra meydana gelen 5 nöbet vakasını listelemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Treosulfanın esas toksik etkisi derin miyeloablasyon ve pansitopenidir. Ek olarak asidoz, deri toksisitesi, bulantı, kusma ve gastrit ortaya çıkabilir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yokluğunda, önerilen treosulfan dozu doz aşımı teşkil edecektir. Treosulfan doz aşımının spesifik hiçbir antidotu bilinmemektedir. Hematolojik durum yakından izlenmeli ve yoğun destekleyici önlemler tıbben endike olan şekilde alınmalıdır.

Uzun süreli veya çok yüksek terapötik dozlar, nadiren geri dönüşü olmayan kemik iliği depresyonu ile sonuçlanabilir. Tıbbi ürünün uygulanmasına son verilmeli ve kan transfüzyonu ile birlikte genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar, alkil sülfonatlar
ATC kodu: L01 AB02

Etki mekanizması

Treosulfan hematopoetik öncül hücrelerde sitotoksik aktiviteye sahip çift fonksiyonlu bir alkilleyici ajanın bir ön ilacıdır. Treosulfanın aktivitesi bir monoepoksit ara maddesine ve L-diepoksibütana spontan dönüşüme bağlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Oluşan epoksitler deoksiribonükleik asidin (DNA) nükleofilik merkezlerini alkiler ve kök hücrelerin tüketiminden ve antineoplastik etkilerden sorumlu olduğu düşünülen DNA çapraz bağlarını indükler.

İlk önce oluşan monoepoksidin *in vivo* koşullarda DNA'nın nükleofilik bir merkezini alkilleyebildiği önemlidir. Bu alkilasyon ikinci epoksit halkası oluşmadan önce bileşiği kimyasal reaksiyonla bu merkeze sabitler.

Farmakodinamik etkiler

Treosulfan geniş kapsamlı antineoplastik ve antilösemik aktiviteye sahiptir. Antineoplastik ve antilösemik aktivite transplantasyon yapılmış fare ve sıçanlarda lenfomalar/lösemiler, sarkomalar ve hepatomlar, insan tümör zenograftları, insan tümör biyopsileri ve hücre dizilerine karşı gösterilmiştir. Treosulfan intraperitoneal, intravenöz ve ayrıca oral yolla uygulandığında *in vivo* etkilidir.

Treosulfanın immünosupresif etkileri, ilkel ve kararlı progenitör hücrelere, T ve NK hücrelerine karşı toksisitesine, primer ve sekonder lenfatik organların hücreselliliğinin azalmasına ve Graft-versus-Host-Hastalığı'nın (GvHD) gelişiminden önce ortaya çıkan ve veno-okluzif hastalığın patogeneğinde rol oynayan 'sitokin fırtınası' üzerindeki önleyici etkisine bağlanmaktadır..

Klinik etkililik ve güvenlilik

Over Kanseri

Sisplatin ile kombinasyonda treosulfanın klinik etkinliği büyük bir randomize klinik çalışmada over kanserli hastalarda gösterilmiştir. Toplam 519 hasta sisplatin (70 mg/m²) ile birlikte treosulfan (5 g/m²; PT rejimi) veya siklofosfamid (1 g/m²; PC rejimi) almak üzere randomize edilmiştir.

Her iki rejim 4 haftalık aralıklarla verilmiştir. Medyan 5 yıl takipten sonra, 366 hasta (PC: 179; PT: 187) etkinlik ve 290 hasta (PC: 135; PT: 155) güvenlilik yönünden değerlendirilebilmiştir.

Progresyona kadar geçen medyan süre (primer sonlanım noktası) sisplatin/treosulfan kombinasyonu ile daha uzun olmuştur (20,6 aya karşı 15,1 ay); ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0,3).

Her iki tedavi rejimi arasında yanıt oranları bakımından farklar saptanmamıştır.

Genel sağkalım tedavi kolları arasında farklı bulunmamıştır (29,4 aya karşı 33,5 ay; $P = 0,8$). PC kolunda anlamlı olarak daha fazla saç dökülmesi gözlenirken ($P = 0,0001$), PT kolunda daha fazla lökositopeni gözlenmiştir ($P = 0,01$). Treosulfan içeren rejimle tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesi daha iyiydi.

Treosulfan monoterapisinin (5 - 7 g/m²; 4 haftada bir) intravenöz uygulanmasının etkinliği ilerlemiş over kanseri olan, daha önce tedavi almış 88 hastada (etkinlik yönünden 80'i değerlendirilebilmiştir) yürütülen bir faz II çalışmada gösterilmiştir. İki tam yanıt ve 13 kısmi yanıt saptanmış ve objektif yanıt oranı %19 bulunmuştur. Yanıt veren hastalarda medyan sağkalım süresi 41 aydı. Hastaların %34'ünde hastalık stabildi ve medyan sağkalım süresi 18 aydı.

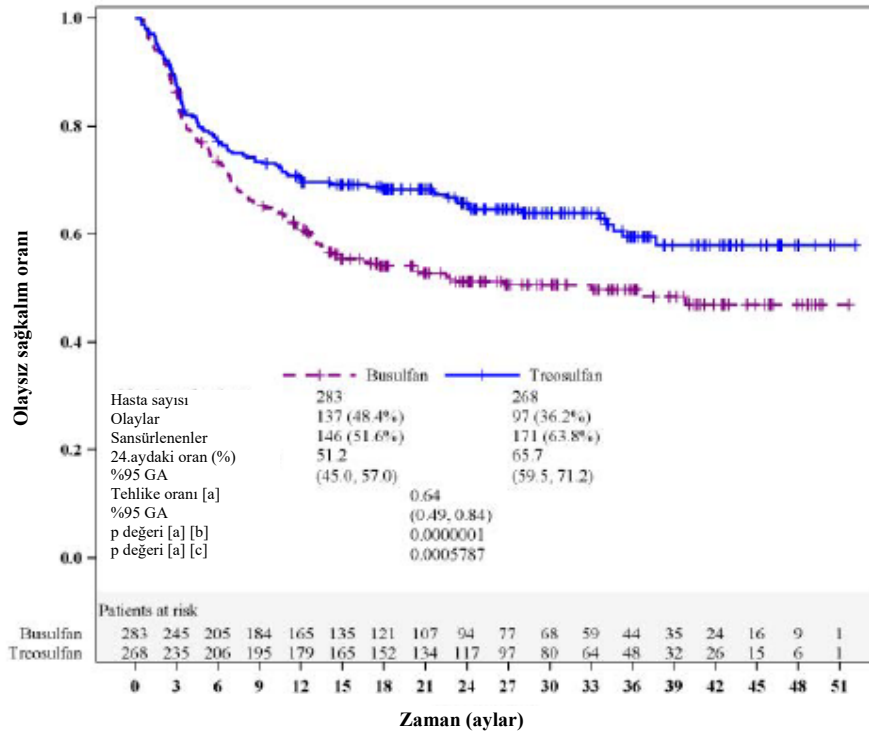
Primer tedaviden sonraki 12 ayda progresif hastalık sergileyen 48 kadında %19'luk yanıt oranı ve %31'inde stabil hastalığa ulaşılabilmiştir. Toksik yan etkiler seyrek görülmüş ve orta şiddette olmuştur. Yaşamı tehdit eden miyelosupresyon, tedaviye dirençli emezis ve saç dökülmesi gözlenmemiştir.

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Referans niteliğindeki faz III çalışmada, akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendromu (MDS) olan ve daha ileri yaş (≥ 50 yaş) veya komorbiditeler (hematopoetik hücre transplantasyonu komorbidite indeksi [HCT-CI] skoru >2) nedeniyle standart hazırlık tedavileri için artmış risk taşıyan yetişkin hastalar 3×10 g/m² treosulfan ile birlikte fludarabin (FT₁₀; n = 268) içeren bir hazırlık rejimi veya intravenöz busulfan (toplam doz 6,4 mg/kg) ile birlikte fludarabin (FB₂; n = 283) rejimini takiben allojenik HKHT almak üzere randomize edilmiştir. Hastaların %64'ünde AML ve %36'sında MDS mevcuttu. Hastaların medyan yaşı 60'dı (aralık 31–70 yaş); hastaların %25'i 65 yaş üzeriydi.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası 2 yıl sonra olaysız sağkalımdı (EFS). Olaylar hastalık relapsı, greft yetmezliği veya ölüm (hangisi önce gerçekleşirse) olarak tanımlanmıştır. FT₁₀ rejiminin referans FB₂'den daha geride olmadığı (non-inferiorite) istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. 0,0005787'lik p değeri treosulfanın busulfandan üstün olduğunu göstermektedir (Şekil 1).

Şekil 1: Olaysız sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier tahminleri (Tam Analiz Seti)



^a Cox regresyon modeli kullanılarak, faktör olarak donör tipine ve katmanlar olarak risk grubu ve merkeze göre düzeltme yapılmıştır.

^b Treosulfanın busulfana kıyasla daha geride olmadığını (non-inferiorite) göstermek amacıyla yapılan testte.

^c Treosulfanın busulfana kıyasla üstünlüğünü göstermek amacıyla yapılan testte.

Önceden tanımlanmış çeşitli alt gruplarda (donör tipi, risk grubu, hastalık, yaş grubu, HCT-CI skoru, çalışmaya girişte remisyon durumu ve bu parametrelerin çeşitli kombinasyonları) 2.yılda yapılan EFS analizleri sadece bir istisnaya (uyumlu akraba donörlerden nakil yapılan (MRD) hastaların oluşturduğu risk grubu II; HR 1,18 [%95 GA 0,61, 2,26]) her zaman treosulfan rejiminin lehine bulunmuştur (FB2'ye göre FT₁₀ tehlike oranı [HR] <1).

Detaylı sonuçlar Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: 24.aydaki tedavi sonuçları (Tam analiz seti)

Parametre	Treosulfan	Busulfan	Tehlike oranı ^b (%95 GA)	P değeri ^b
Hasta sayısı	268	283		
Genel sağkalım ^a ; % (%95 GA)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Kümülatif relaps/progressyon insidansı; % (%95 GA)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Nakille ilişkili mortalitenin kümülatif insidansı; % (%95 GA)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

^aKaplan-Meier tahminlerine dayanır; ^b Cox regresyon modeli kullanılarak donör tipi, risk grubu ve merkeze göre düzeltme yapılmıştır.

GvHD sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: Kümülatif GvHD insidansı (Tam analiz seti)

Parametre	Treosulfan	Busulfan	P değeri
Hasta sayısı	268	283	
Akut GvHD, tüm Dereceler; % (%95 GA)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
Akut GvHD, Derece III/IV; % (%95 GA)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
Kronik GvHD ^a ; % (%95 GA)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
Yaygın kronik GvHD ^a ; % (%95 GA)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a Allojenik HKHT’den sonra 2 yıla kadar			

Non-malign hastalıkları (NMH) olan yetişkin hastalarda treosulfana dayalı hazırlık rejimine (FT₁₄ rejimi ± tiyotepa; bkz. Bölüm 4.2) ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. NMH’li yetişkin hastalarda treosulfan hazırlık rejimiyle allojenik HKHT için ana endikasyonlar hemoglobinopatilerdir (örn., orak hücre hastalığı, talasemi major [TM]), primer immün yetmezlik, hemofagositik bozukluk, immün regülasyon bozukluğu ve kemik iliği yetmezliği).

Bir çalışmada NMH’li 31 hasta FT₁₄ rejimi ve anti-timosit globulin ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaşı 0,4 ile 30,5 arasında değişiyordu ve %29’unun HCT-CI skorları >2’ydi. Tüm hastalara greftleme yapılmıştı ve nötrofil greftlemesine kadar geçen medyan süre 21 gündü (aralık, 12–46). Öngörülen iki yıllık genel sağkalım oranı %90’dı. Klinik semptomlar ve laboratuvar tetkikleriyle ölçülen tam hastalık yanıtları 28 hastada (%90) gözlenmiştir (Burroughs LM et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12):1996-2003).

İtalya’daki bir grup araştırmacı 60 TM hastasını (yaş aralığı 1-37; 12 yetişkin dahil) FT₁₄ ve tiyotepa rejimiyle tedavi etmiştir. Bir hasta hariç tüm hastalara greftleme yapılmış ve bu hasta +11. gün ölmüştür; nötrofil ve trombositlerin toparlanmasına kadar geçen medyan süre 20 gündü. Medyan 36 aylık takip süresiyle (aralık, 4-73), 5 yıllık genel sağkalım olasılığı %93 (%95 GA %83-97) bulunmuştur. Çocuklar ve yetişkinler arasında sonuç bakımından hiçbir fark gözlenmemiştir (Bernardo ME et al.; Blood 2012; 120(2):473-6).

Yetişkin hastalarda treosulfana dayalı hazırlık rejimini (n = 16) busulfana dayalı hazırlık rejimiyle (n = 81) karşılaştıran geriye dönük bir çalışma oldukça benzer sağkalım oranlarını ortaya koymuştur (%70,3 ± 15,1’e karşı %69,3 ± 5,5); bununla birlikte akut GvHD riski treosulfan grubunda daha düşüktü (olasılık oranı 0,28; %95 GA 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; American Journal of Hematology 2017; 92(12):1303-1310).

Pediyatrik popülasyon

Treosulfana dayalı hazırlık rejiminin etkinliği ve güvenliliği tiyotepa ile birlikte (n = 65) veya tiyotepa olmaksızın (n = 5) treosulfan ve fludarabin içeren bir hazırlık rejimi alan akut lenfoblastik lösemi (ALL), AML, MDS veya juvenil miyelomonositik lösemisi (JMML) olan

70 hastada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Treosulfan dozu hastanın VYA'nına göre uyarlanmış ve günde 10, 12 veya 14 g/m² vücut yüzey alanı, kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce -6, -5 ve -4. günlerde iki saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Toplam 37 hasta (%52,9) 12 yaşından küçüktü.

Hiçbir hasta primer greft yetmezliği yaşamamış ancak ALL'li bir hastada sekonder greft yetmezliği gelişmiştir. Tam donör tipi kimerizm insidansı +28. gündeki vizitte %94,2 (%90 GA %87,2-98,0), +100. gündeki vizitte %91,3 (%90 GA %83,6-96,1) ve 12. aydaki vizitte %91,2 (%90 GA %82,4-96,5) olarak saptanmıştır.

24.ayda genel sağkalım %85,7'dir (%90 GA %77,1-91,2). 70 hastadan toplam 12'si (%17,1) ölmüştür; ölüm nedeni sekiz hastada relaps/progresyon, dört hastada transplantasyon kaynaklıdır. HKHT'den sonra +100. güne kadar nakille ilişkili mortalite yokluğu (birincil sonlanım noktası) oranı %98,6'dır (%90 GA %93,4-99,9). HKHT sonrası +100. güne kadar bir nakil/tedaviye bağlı ölüm kaydedilmiştir. Nakille ilişkili mortalite 24 ayda %4,6 (%90 GA %1,8-11,4) olmuştur. On altı hastada nüks/progresyon görülmüştür. Kümülatif nüks/progresyon insidansı +24. ayda %23,0 (%90 GA %14,7-31,3) olmuştur.

Treosulfan/fludarabin ± tiyotepa bazlı hazırlık rejiminin etkinliği ve güvenliliği, malign olmayan hastalıkları (primer immün yetmezlik, hemoglobinopati, doğuştan metabolizma bozukluğu ve kemik iliği yetmezliği sendromları) olan 51 hastada ayrıca değerlendirilmiştir. Treosulfan dozu hastanın VYA'sına göre uyarlanmış ve günde 10, 12 veya 14 g/m² vücut yüzey alanı, kök hücre infüzyonundan (0. gün) önce -6, -5 ve -4. günlerde iki saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Dozlama şeması, farklı dozlar için uygulanan VYA kategorileri açısından çalışma sırasında uyarlanmıştır, sonuç olarak 2 hasta ilk dozlama şemasına kıyasla daha yüksek bir doz almıştır. Referans koşullandırma rejimi busulfan/fludarabin ± tiyotepa ile tedavi edilen değerlendirilebilir 50 hasta aktif kontrol grubu olarak görev yapmıştır. Busulfan dozu hastanın vücut ağırlığına göre uyarlanmış ve -7, -6, -5 ve -4. günlerde 3,2 ila 4,8 mg/kg/gün uygulanmıştır. Çalışmaya katılanların çoğu (her iki kolda da %84) tiyotepa verilen yoğunlaştırılmış rejimi almıştır 2. günde 5 mg/kg/vücut ağırlığı olmak üzere 2 tek doz halinde. Hastaların çoğu 28 gün ila 11 yaş arasındaydı (treosulfan kolunda %88,2 ve busulfan kolunda %80). Bu çalışmada çoklu test için alfa kontrol edilmemiştir. Transplantasyon (tedavi) ile ilişkili mortaliteden +100. güne kadar kurtulma insidansı (birincil sonlanım noktası) treosulfan kolunda %100,0 (%90 GA %94,3-100,0) ve busulfan kolunda %90,0 (%90 GA %80,1-96,0) olmuştur. Genel sağkalım 1 yılda treosulfan ile %96,1 (%90 GA %88,0-98,8) ve busulfan ile %88,0 (%90 GA %77,9-93,7) olmuştur. Toplamda, treosulfan kolunda 2 hastada (%3,9) ve busulfan kolunda 2 hastada (%4,0) birincil greft başarısızlığı yaşanırken, treosulfan bazlı hazırlık rejimi alan 9 hastada (%18,4) ikincil greft başarısızlıkları rapor edilmiştir. Tam donör tipi kimerizm insidansı gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Treosulfan fizyolojik koşullarda (pH 7,4; 37 °C) bir monoepoksit ara maddesine ve L-diepoksibütana kendiliğinden dönüşen ve yarı ömrü 2,2 saat olan bir ön ilaçtır.

Emilim:

Treosulfanın oral emilimi mükemmeldir ve biyoyararlanımı %100'e yakındır.

İntravenöz uygulamadan sonra, pik plazma düzeylerine infüzyon süresinin sonunda ulaşılır. Yetişkin hastalarda 10, 12 veya 14 g/m² treosulfan 2 saatlik infüzyonla verildikten sonra

maksimum plazma düzeyleri (ortalama $\pm$ SD) sırasıyla 306 ± 94 mcg/mL, 461 ± 102 mcg/mL ve 494 ± 126 mcg/mL'dir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra treosulfan vücutta hızla dağılır; ancak treosulfanın kan-beyin bariyerinden geçişi oldukça sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.3). Yetişkin hastalarda dağılım hacmi yaklaşık 20–30 litredir. Arka arkaya üç gün boyunca önerilen günlük tedaviyle doz birikimi gözlenmemiştir. Treosulfan plazma proteinlerine bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Fizyolojik koşullarda (pH 7,4, sıcaklık 37°C), treosulfanın farmakolojik yönden inaktif treosulfan aktif monoepoksit ara maddesine (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoksibütan-3,4-diol-4-metan sülfonat) ve son olarak da L-diepoksibütana (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoksibütan) spontan olarak (enzimatik olmayan biçimde) dönüşür.

Eliminasyon:

Over kanseri

İntravenöz yolla uygulanan treosulfanın (8 g/m^2) ortalama ($\pm$ SD) terminal yarı-ömrü ($t_{1/2\beta}$) $1,94 \pm 0,99$ saattir ve değişmemiş treosulfanın kümülatif renal eliminasyonu yaklaşık %25'dir (aralık, %5-%49).

Allojenik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimi

Treosulfanın plazma konsantrasyonları üssel biçimde katlanarak azalır ve iki kompartmanlı modele uyan, birinci dereceden eliminasyon süreciyle en iyi şekilde tarif edilir.

İntravenöz yolla uygulanan treosulfanın (47 g/m^2 'ye kadar) terminal yarı ömrü ($T_{1/2\beta}$) yaklaşık 2 saattir. Treosulfan dozunun yaklaşık %25–40'ı 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır ve yaklaşık %90'ı uygulamadan sonraki ilk 6 saatte atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Treosulfan dozuna karşı işaretlenen grafikte eğri altında kalan alanın ($EAA_{0-\infty}$) regresyon analizi doğrusal bir korelasyonu göstermiştir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu

Ağır böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda treosulfan ile hiçbir farmakokinetik çalışması yapılmamıştır çünkü bu tür hastalara genellikle allojenik HKHT uygulanmaz. Treosulfanın yaklaşık %25–40'ı idrarla atılır; bununla birlikte böbrek fonksiyonunun treosulfanın böbrek klirensi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Basitçe VYA'ya dayanan klasik doz hesaplamaları ergenler veya yetişkinlere kıyasla düşük VYA'lı bebekler ve küçük yaşta çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek maruz kalıma (EAA) yol açar. Bu nedenle, pediyatrik hastalarda treosulfan dozu VYA'ya göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2), bu da tüm yaş gruplarındaki çocuklarda karşılaştırılabilir bir treosulfan maruziyeti ile sonuçlanır ve yetişkinlerde $3 \times 14 \text{ g/m}^2$ 'lik bir doza karşılık gelir.

Treosulfanın ortalama belirgin terminal yarı ömrü farklı yaş grupları arasında benzer bulunmuş ve 1,3 – 1,6 saat arasında değişmiştir.

PK/PD değerlendirmesi, EAA'nın bir fonksiyonu olarak engraftmana kadar geçen sürede anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Sıçanların dört hafta süreyle subkronik, intravenöz tedavisi, lökositlerin ve nötrofilik granülositlerin düzeylerinde azalma, lenfoid atrofi kapsamında dalak ve timus ağırlığında görece azalma ve kemik iliği depresyonunu içeren hematolojik değişikliklere neden olmuştur. İskelet kasında lenfohistiyositik infiltrasyon ve mesanede histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Hematüri bulguları ağırlıklı olarak erkek sıçanlarda grlmştir.

Alkilleyici etki mekanizması nedeniyle treosulfan, kanserojen potansiyele sahip genotoksik bir bileşik olarak karakterize edilir. Hayvanlarda treosulfan üzerinde spesifik üreme ve gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, sıçanlarda yapılan kronik toksisite testleri sırasında spermatogenez ve yumurtalık fonksiyonu önemli ölçüde etkilenmiştir. Yayınlanmış literatür verileri, puberte öncesi ve puberte çağındaki erkek ve dişi farelerde treosulfanın gonadotoksitesini raporlamaktadır.

Fare ve sıçanların L-diepoksibütan (treosulfanın alkilleyici transformasyon ürünü) ile tedavisine ilişkin yayınlanmış veriler, doğurganlık, rahim-yumurtalık ve sperm gelişiminde bozulma olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Jüvenil hayvan alışmaları

Jüvenil sıçan toksisite çalışmalarında treosulfan dişilerde fiziksel gelişmede hafif bir gecikmeye ve vajinal açılma zamanının biraz gecikmesine neden olmuştur. Sıçanlarda treosulfanın kan-beyin bariyerinden çok düşük oranda geçtiği gözlenmiştir. Beyin dokusundaki treosulfan konsantrasyonları plazmadakinden %95-98 daha düşük olmuştur. Bununla birlikte, geç sıçanların beyin dokusunda geç yetişkinlere kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksek maruziyet bulunmuştur.

Akut toksisite

Farelerde oral LD₅₀ vücut ağırlığının kg'ı başına 3.360 mg treosulfandır ve intravenöz LD₅₀ vücut ağırlığının kg'ı başına >2.500 mg treosulfandır.

Sıçanlarda oral LD₅₀ vücut ağırlığının kg'ı başına 2.575 mg treosulfan ve intraperitoneal LD₅₀ vücut ağırlığının kg'ı başına > 2.860 mg treosulfandır.

Subakut toksisite

Subakut bir doz (56-111 mg/kg/gün) alan maymunlarda hematopoetik sistem hasar grmştir. Daha yüksek dozlarda (222-445 mg/kg/gün) diyare, anoreksi ve belirgin vücut ağırlığı kaybı da kaydedilmiştir.

Kronik toksisite

Treosulfanın sıçanlara yedi ay boyunca uygulanması erkek sıçanlarda spermiyogenezde azalmaya ve dişi sıçanlarda menstrüel siklus bozukluklarına yol açmıştır. Diğer tüm organlarda hiçbir değişiklik olmamıştır.

Tümörijenik ve mutajenik potansiyel

Oral treosulfan dozlarıyla uzun süreli tedavide hastaların %1,4'ünde akut non-lenfositik lösemi gözlenmiştir. Alkilleyici özellikler taşıyan diğer sitostatik ajanlarda olduğu gibi treosulfan da mutajenik potansiyele sahiptir. Bu nedenle çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadın hastaların tedavi süresince etkili kontrasepsiyon uygulamaları zorunludur.

Üreme toksisitesi

Treosulfan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi yönünden test edilmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda kronik toksisite testleri sırasında gecikmiş spermiyogenez ve korpora lutea ve folikül yokluğu saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yok

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Sulandırılmış çözeltiler

Çökelti oluşumuna neden olabileceğinden, sulandırılmış ürünü buzdolabında saklamayınız (2 - 8°C). Çökelti belirtileri gösteren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Buzdolabında saklamayınız.

Kullanım sırasında kimyasal ve fiziksel stabilite 30°C'de 12 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, hazırlama yöntemi mikrobiyolojik kontaminasyon riskini ortadan kaldırmıyorsa ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması halinde kullanım anındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Tıbbi ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mm geçmeli kapaklı, 20 mm bromobütil kauçuk tıpayla kapatılmış kalıplanmış, liyofilize edilmiş, renksiz 100 ml Tip-I cam flakon.

Flakonlar plastik shrink sleeve/tabana (destek) ile giydirilmiş olabilir veya olmayabilir. Bu plastik kaplama müstahzar ile temas etmez ve sevkiyat sırasında ilave koruma sağlama amacını taşır. Bu, tıbbi ürünün hem sağlık mesleği mensupları hem de ilaç personeli tarafından güvenli uygulanmasını arttırır.

ALLOPRE 1 veya 5 flakon içeren karton kutularda takdim edilmektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ALLOPRE 100 mL enjeksiyonluk suda çözdürüldükten sonra intravenöz infüzyon için kullanılır.

Sulandırılan çözelti berrak, renksiz bir çözeltidir.

Kullanımdan önce çözeltiyi gözle kontrol ediniz. Yalnızca içerisinde partiküller bulunmayan berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Çökelti belirtileri gösteren sulandırılmış çözeltiler kullanılmamalı ve tehlikeli atıkların bertaraf edilmesine ilişkin yasal zorunluluklara uygun şekilde imha edilmelidir (bkz. aşağı).

Tek kullanımlıdır; kullanılmayan flakon içeriğini atınız.

“Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır”

Tüm sitotoksik maddeler için olduğu gibi, ALLOPRE’nin hazırlanması sırasında uygun önlemler alınmalıdır.

Antineoplastik ajanların güvenli hazırlanmasına dair talimatlar:

1. Tıbbi ürünü eğitimli personel hazırlamalıdır.
2. Hazırlama işlemi özel olarak ayrılmış bir alanda yapılmıştır.
3. Uygun koruyucu gözlük, maske ve giysiler kullanılmalıdır.
4. Tıbbi ürünün kazayla gözlerle temas etmesini önlemek için tedbirler alınmalıdır. Çözeltinin ciltle veya gözlerle temas etmesi halinde, etkilenen bölge bol miktarda su veya normal serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Ciltteki geçici batma hissi yatıştırmak için tahriş etmeyen bir krem kullanılabilir. Gözler etkilenirse bir hekime başvurulmalıdır.
5. Sitotoksik preparatlar gebe olabilecek personel tarafından hazırlanmamalıdır.
6. Sitotoksik ilaçların hazırlanmasında kullanılan araç-gereçlerin (enjektörler, iğneler vb.) bertaraf edilmesinde uygun önlemler alınmalı ve dikkatli olunmalıdır.
7. Çalışılan yüzey tek kullanımlık, altında plastik kaplama olan emici kağıtla kaplanmalıdır.
8. Tüm enjektörlerde ve setlerde Luer-lock bağlantılar kullanınız. Basıncı ve aerosollerin muhtemel oluşumunu en aza indirmek için büyük çaplı iğnelerin kullanımı önerilir. Aerosol oluşumu hava boşaltma iğnesi kullanılarak azaltılabilir.

ALLOPRE’nin sulandırılmasına ilişkin talimatlar:

Sulandırma sırasında çözünürlük sorunlarını önlemek için aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

1. Çözücü (enjeksiyonluk su) su banyosu kullanılarak 25 - 30 °C’ye (daha yüksek değil!) ısıtılır.
2. ALLOPRE çalkalamak suretiyle infüzyon şişesinin iç yüzeyinden dikkatle alınır. Bu prosedür çok önemlidir çünkü tozun nemlenip yüzeye yapışması topak oluşumuna yol açar. Topaklanma meydana gelirse şişenin uzun süre sertçe çalkalanması gerekir.

3. Çift uçlu kanülün bir ucu su şişesinin kauçuk tıpasına yerleştirilir. Daha sonra ALLOPRE şişesi altı üste gelecek şekilde kanülün diğer ucuna takılır. Tüm düzenek ters çevrilir ve suyun alttaki şişeye girmesi sağlanır; bu sırada şişe yavaşça çalkalanır.
Bu talimatlara uyulduğunda tüm hazırlama prosedürü 2 dakikadan daha uzun sürmeyecektir.

Sulandırılan çözeltinin her mL'si 50 mg treosulfan içerir ve renksiz berrak bir çözelti görünümüne sahiptir. Herhangi bir çökelti belirtisi gösteren çözeltiler kullanılmamalıdır.

ALLOPRE mutajenik ve karsinojenik potansiyele sahiptir. Tıbbi üründen geri kalanlar ve sulandırma ve uygulama için kullanılmış tüm materyaller tehlikeli atıkların bertaraf edilmesine ilişkin mevcut yasalar dikkate alınarak antineoplastik ajanlar için geçerli olan standart prosedürlere uygun şekilde imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ideogen İlaç Sanayi A.Ş.
Şişli / İstanbul
Tel: 0212 354 64 00
Faks: 0212 741 59 70

8. RUHSAT NUMARASI

2022/563

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ