

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trecondi 1 g polvo para solución para perfusión

Trecondi 5 g polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trecondi 1 g polvo para solución para perfusión

Un vial de polvo contiene 1 g de treosulfano.

Trecondi 5 g polvo para solución para perfusión

Un vial de polvo contiene 5 g de treosulfano.

Cuando se reconstituye según la sección 6.6, 1 ml de solución para perfusión contiene 50 mg de treosulfano.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco cristalino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Treosulfano en combinación con fludarabina está indicado como parte de un tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas y enfermedades benignas.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de treosulfano se debe supervisar por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos al aloTPH.

Posología

Adultos con neoplasias malignas

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina.

La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 10 g/m² de superficie corporal de treosulfano al día administrados, como una perfusión intravenosa de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 30 g/m².
- 30 mg/m² de superficie corporal de fludarabina al día administrados, como una perfusión intravenosa de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfano se debe administrar antes de fludarabina los días -4, -3 y -2 (pauta FT₁₀).

Adultos con enfermedades benignas

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina con o sin tiotepa.

La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 14 g/m² de superficie corporal de treosulfano al día administrados, como una perfusión intravenosa de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 42 g/m².
- 30 mg/m² de superficie corporal de fludarabina al día administrados, como una perfusión intravenosa de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -7, -6, -5, -4 y -3) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfano se debe administrar antes de fludarabina los días -6, -5 y -4 (pauta FT₁₄).
- 5 mg/kg de tiotepa dos veces al día administrados, como dos perfusiones intravenosas durante 2-4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

Poblaciones especiales

Población pediátrica mayor de 1 mes

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina con tiotepa (pauta intensificada, pauta FT₁₀₋₁₄TT) o sin tiotepa (pauta FT₁₀₋₁₄).

La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 10-14 g/m² de superficie corporal de treosulfano al día administrados, como una perfusión intravenosa de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 30-42 g/m².
La dosis de treosulfano se debe ajustar a la superficie corporal del paciente de la siguiente forma (ver sección 5.2):

Superficie corporal (m²)	Dosis de treosulfano (g/m²)
<0,4	10,0
≥0,4 a <0,9	12,0
≥0,9	14,0

- 30 mg/m² de superficie corporal de fludarabina al día administrados, como una perfusión intravenosa de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -7, -6, -5, -4 y -3) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfano se debe administrar antes de fludarabina.
- Tiotepa (pauta intensificada de 5 mg/kg dos veces al día) administrada, como dos perfusiones intravenosas durante 2-4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de treosulfano en niños menores de un mes.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en ningún subgrupo de población de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia leve o moderada; sin embargo, treosulfano está contraindicado en pacientes con insuficiencia grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Treosulfano se administra por vía intravenosa como una perfusión de dos horas.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Durante la manipulación de treosulfano, se debe evitar la inhalación o el contacto directo con la piel o las mucosas. Las profesionales sanitarias embarazadas no deben manipular citotóxicos.

La administración intravenosa se debe realizar utilizando una técnica segura para evitar la extravasación (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Enfermedad infecciosa activa no controlada.
- Insuficiencia renal, hepática, pulmonar y cardíaca concomitante grave.
- Anemia de Fanconi y otros trastornos de reparación de rotura del ADN.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Administración de vacunas vivas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

La mielosupresión profunda con pancitopenia es el efecto terapéutico deseado del tratamiento de acondicionamiento con treosulfano, que se produce en todos los pacientes. Por tanto, se recomienda controlar de manera frecuente los hemogramas hasta la recuperación del sistema hematopoyético. El riesgo de infección aumenta durante las fases de neutropenia grave (la mediana de duración del periodo neutropénico es de 14 a 17,5 días en adultos y de 20 a 22 días en pacientes pediátricos). Por lo tanto, se debe considerar un tratamiento antiinfeccioso empírico o profiláctico (bacteriano, vírico, fúngico). Se debe administrar tratamiento complementario con factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF), plaquetas y/o eritrocitos según lo indicado.

Neoplasias malignas secundarias

Las neoplasias malignas secundarias son complicaciones claramente establecidas en los supervivientes a largo plazo tras un aloTPH. Se desconoce en qué medida contribuye treosulfano a su aparición. Se debe notificar al paciente que existe un posible riesgo de neoplasia maligna secundaria. Según los datos en seres humanos, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha clasificado treosulfano como un carcinógeno humano.

Mucositis

La mucositis oral (incluido un grado alto de gravedad) es un efecto adverso muy frecuente del tratamiento de acondicionamiento con treosulfano previo al aloTPH (ver sección 4.8). Se recomienda el uso de medidas profilácticas para mucositis (p. ej., antibióticos tópicos, protectores de barrera, hielo e higiene bucal adecuada).

Vacunas

No se recomienda el uso concomitante de vacunas vivas atenuadas.

Fertilidad

Treosulfano puede afectar a la fertilidad. Por lo que se indicará a los hombres tratados con treosulfano que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que soliciten asesoramiento sobre la crioconservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento, puesto que cabe la posibilidad de que el tratamiento con treosulfano cause esterilidad irreversible.

En pacientes premenopáusicas se observa con frecuencia supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos (ver sección 4.6).

Población pediátrica

Convulsiones

Se han notificado casos aislados de convulsiones en lactantes (≤ 4 meses de edad) con inmunodeficiencias primarias tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano en combinación con fludarabina o ciclofosfamida. Por lo tanto, se debe supervisar a los lactantes ≤ 4 meses de edad por si presentaran signos de reacciones adversas neurológicas. Aunque no se puede demostrar que treosulfano sea la causa, se puede considerar el uso de profilaxis con clonazepam en niños menores de 1 año.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se observó una asociación significativa entre la edad y la toxicidad respiratoria en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento de acondicionamiento con treosulfano. Los niños menores de un año (principalmente con enfermedades benignas, en especial inmunodeficiencias) experimentaron una mayor toxicidad respiratoria de grado III/IV, debido posiblemente a infecciones pulmonares ya existentes antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento.

Dermatitis del pañal

Se puede producir dermatitis del pañal en niños pequeños debido a la excreción de treosulfano en orina. Por lo tanto, los pañales se deben cambiar con frecuencia durante las 6-8 horas siguientes a la perfusión de treosulfano.

Extravasación

Treosulfano se considera un irritante. La administración intravenosa se debe realizar utilizando una técnica segura. Si se sospecha extravasación, se deben implementar medidas de seguridad generales. No se puede recomendar ninguna medida específica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observó ninguna interacción de treosulfano con dosis altas de quimioterapia.

Los estudios *in vitro* pormenorizados no excluyeron completamente la aparición de posibles interacciones entre las concentraciones plasmáticas elevadas de treosulfano y los sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la glucoproteína P (P-gp). Los modelos farmacocinéticos de base fisiológica predijeron una interacción entre débil (razón de la AUC $\geq 1,25$ y < 2) y moderada (razón de la AUC ≥ 2 y < 5) para el CYP3A4, una interacción débil para el CYP2C19 y una interacción insignificante (razón de la AUC $< 1,25$) para la P-gp. Por tanto, no se deben administrar medicamentos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) que sean sustratos del CYP3A4 o del CYP2C19 durante el tratamiento con treosulfano.

Teniendo en cuenta la cronología total de los tratamientos y las propiedades farmacocinéticas respectivas de los medicamentos utilizados de forma concomitante (p. ej., semivida), el potencial de interacción se puede reducir a “sin interacción” (razón de la AUC $< 1,25$) si todos los medicamentos utilizados de forma concomitante se administran 2 horas antes u 8 horas después de la perfusión intravenosa de 2 horas de treosulfano.

Se desconoce el efecto de treosulfano en la farmacocinética de fludarabina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción masculina y femenina

Los hombres y las mujeres en edad fértil sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de treosulfano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Treosulfano está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si treosulfano se excreta en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con treosulfano.

Fertilidad

Treosulfano puede afectar a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 4.4). Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la crioconservación del espermatozoides previo al tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible.

Como ocurre con otros medicamentos alquilantes de acondicionamiento, treosulfano puede producir supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos en mujeres premenopáusicas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de treosulfano sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es probable que algunas reacciones adversas de treosulfano como, por ejemplo, náuseas, vómitos o mareos pudieran afectar a estas funciones.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mielosupresión profunda/pancitopenia es el efecto terapéutico deseado del tratamiento de acondicionamiento y se produce en todos los pacientes. Los recuentos de células sanguíneas se suelen recuperar tras el TPH.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (pacientes adultos/pediátricos) tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano previo al aloTPH son: infecciones totales (10,1 %/11,6 %), trastornos gastrointestinales (náuseas [38,0 %/26,4 %], estomatitis [36,4 %/66,1 %], vómitos [22,5 %/42,1 %], diarrea [14,4 %/33,1 %], dolor abdominal [9,6 %/17,4 %]), fatiga (14,4 %/1,7 %), hepatotoxicidad (0,3 %/26,4 %), neutropenia febril (10,1 %/1,7 %), apetito disminuido (8,0 %/0,8 %), erupción maculopapular (5,2 %/7,4 %), prurito (2,8 %/10,7 %), alopecia (1,5 %/9,9 %), fiebre (4,1 %/13,2 %), edema (6,2 %/0,8 %), exantema (0,7 %/5,8 %) y elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT [4,9 %/10,7 %]), aspartato aminotransferasa (AST [4,1 %/6,6 %]) y bilirrubina (17,1 %/6,6 %).

Adultos

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en la siguiente tabla proceden de 5 ensayos clínicos (que incluyen un total de 613 pacientes) que investigaron la combinación de treosulfano y

fludarabina como tratamiento de acondicionamiento previo al aloTPH en pacientes adultos. Treosulfano se administró a un intervalo de dosis de 10-14 g/m² de superficie corporal durante 3 días consecutivos.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones*	Frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas), sepsis ^a Frecuencia no conocida Shock séptico ^c	Frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas), sepsis ^a Frecuencia no conocida Shock séptico ^c
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento	Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Alteración de la tolerancia a la glucosa, que incluye hiperglucemia e hipoglucemia Frecuencia no conocida Acidosis ^b ,	Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Alteración de la tolerancia a la glucosa, que incluye hiperglucemia e hipoglucemia Frecuencia no conocida Acidosis ^b
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio Poco frecuentes Estado confusional	Frecuencia no conocida Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cefalea, mareos Poco frecuentes Hemorragia intracraneal, neuropatía sensitiva periférica Frecuencia no conocida Encefalopatía, trastorno extrapiramidal, síncope, parestesia	Poco frecuentes Cefalea Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, síncope, neuropatía sensitiva periférica
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida Ojo seco	

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes Vértigo	
Trastornos cardiacos*	Frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, derrame pericárdico	Poco frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hipotensión, rubefacción Poco frecuentes Hematoma Frecuencia no conocida Embolia	Poco frecuentes Hipertensión Frecuencia no conocida Embolia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea, epistaxis Poco frecuentes Neumonitis, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea, dolor bucofaríngeo, hipo Frecuencia no conocida Dolor laríngeo, tos, disfonía	Poco frecuentes Disnea Frecuencia no conocida Neumonitis, derrame pleural, inflamación faríngea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales*	Muy frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos Frecuentes Dolor bucal, gastritis, dispepsia, estreñimiento, disfagia, dolor abdominal, dolor gastrointestinal o esofágico Poco frecuentes Hemorragia de boca, distensión abdominal, boca seca Frecuencia no conocida Hemorragia gástrica, colitis neutropénica, esofagitis, inflamación anal	Frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, dolor abdominal Poco frecuentes Vómitos, dolor bucal, disfagia, dolor gastrointestinal o esofágico Frecuencia no conocida Hemorragia gástrica o de boca, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares*	Poco frecuentes Enfermedad hepática por veno-oclusión Frecuencia no conocida Hepatotoxicidad, hepatomegalia	Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por veno-oclusión, hepatotoxicidad

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurito, alopecia</p> <p>Poco frecuentes Eritema multiforme, dermatitis acneiforme, erupción, piel seca</p> <p>Frecuencia no conocida Úlcera o necrosis cutánea, dermatitis, hiperpigmentación de la piel^d</p>	<p>Poco frecuentes Erupción maculopapular</p> <p>Frecuencia no conocida Necrosis de la piel, púrpura, eritema</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes Dolor en la extremidad, dolor de espalda, dolor óseo, artralgia</p> <p>Poco frecuentes Mialgia</p>	<p>Frecuencia no conocida Dolor en la extremidad, dolor óseo</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuentes Lesión renal aguda, hematuria</p> <p>Poco frecuentes Dolor en las vías urinarias</p> <p>Frecuencia no conocida Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica^c, disuria</p>	<p>Poco frecuentes Lesión renal aguda</p> <p>Frecuencia no conocida Hematuria</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Trastornos asténicos (fatiga, astenia, letargo)</p> <p>Frecuentes Edema, pirexia^e, escalofríos</p> <p>Poco frecuentes Dolor torácico no cardíaco, dolor</p>	<p>Frecuentes Fatiga</p> <p>Frecuencia no conocida Dolor torácico no cardíaco, pirexia^e</p>
Exploraciones complementarias	<p>Muy frecuentes Aumento de la bilirrubina en sangre</p> <p>Frecuentes Transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada, proteína C reactiva elevada, peso disminuido</p> <p>Poco frecuentes Fosfatasa alcalina en sangre elevada</p> <p>Frecuencia no conocida Lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre elevada</p>	<p>Frecuentes Bilirrubina en sangre elevada, transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada</p> <p>Poco frecuentes Proteína C reactiva elevada</p> <p>Frecuencia no conocida Fosfatasa alcalina en sangre elevada</p>

- * Ver las secciones detalladas a continuación.
- ^a Infección clínica o microbiológicamente documentada con neutropenia de grado 3 o 4 (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $<1,0 \times 10^9/l$) y sepsis.
- ^b La acidosis puede ser una consecuencia de la liberación de ácido metanesulfónico a través de la activación/descomposición de treosulfano en el plasma.
- ^c Casos clínicos (>2) tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano obtenidos a partir de otras fuentes.
- ^d Pigmentación de color bronce.
- ^e Fiebre en ausencia de neutropenia cuando esta se define como un RAN $<1,0 \times 10^9/l$.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones totales

La incidencia global de las infecciones fue del 10,1 % (62/613). Esto incluye la incidencia de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (50/613; 8,1 %) y de sepsis global (12/613; 2 %). El tipo de infección más frecuente fue la infección pulmonar (10/62 [16,1 %]). Los patógenos incluyeron bacterias (p. ej., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (p. ej., citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [VEB]) y hongos (p. ej., *Cándida*). La sepsis global incluye sepsis (9/613; 1,5 %), sepsis estafilocócica (2/613; 0,3 %) y sepsis enterocócica (1/613; 0,2 %). La tasa de infección más baja se observó en los pacientes tratados con la pauta posológica de 10 g/m² de treosulfano al día, desde el día -4 hasta el día -2 (8,1 %).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Uno de los 613 pacientes adultos (0,2 %) presentó una neoplasia maligna secundaria (cáncer de mama). Otros investigadores han notificado algunos casos de neoplasias malignas secundarias tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano. Se observó leucemia mieloide aguda en el 1,4 % de los 553 pacientes tras el tratamiento prolongado con dosis convencionales de treosulfano por vía oral en pacientes con tumores sólidos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se observaron trastornos de la sangre en 62 de los 613 pacientes adultos (10,1 %). La reacción adversa más frecuente fue la neutropenia febril (10,1 %). La incidencia más baja se registró con la pauta posológica de 10 g/m²/día, días -4 a -2 (4,4 %). La mediana de duración (percentil del 25 %/75 %) de la neutropenia fue de 14 (12, 20) días con la dosis de 10 g/m² de treosulfano y de 17,5 (14, 21) días con la dosis de 14 g/m² de treosulfano.

Trastornos cardiacos

Se observaron trastornos cardiacos en 21 pacientes (3,4 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular [1,0 %], taquicardia sinusal [0,8 %], taquicardia supraventricular [0,3 %] y extrasístole ventricular [0,3 %]). Se produjeron casos aislados de parada cardiaca, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio. La frecuencia más baja de trastornos cardiacos se observó con la pauta posológica de 10 g/m²/día, días -4 a -2 (2,6 %).

Trastornos gastrointestinales

Se observaron trastornos gastrointestinales en 379 pacientes (61,8 %). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron náuseas (38,0 %), estomatitis (36,4 %), vómitos (22,5 %), diarrea (14,4 %) y dolor abdominal (9,6 %). Las frecuencias más bajas de estas reacciones adversas se observaron con la pauta posológica de 10 g/m² al día, días -4 a -2 (21,5 %, 32,2 %, 14,8 %, 5,9 % y 6,7 %, respectivamente).

Trastornos hepatobiliares

La incidencia global de la enfermedad hepática por veno-oclusión (EVO) fue del 0,8 % (5/613). La EVO se produjo solo con la pauta posológica de 14 g/m²/día de treosulfano. Ninguno de estos casos fue mortal o potencialmente mortal.

Población pediátrica

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en la siguiente tabla proceden de 2 ensayos clínicos (que incluyen un total de 121 pacientes; mediana de edad de 7 años [intervalo: 0-17 años]) en los que la combinación de treosulfano y fludarabina (y casi siempre también con tiotepa) se administró como tratamiento de acondicionamiento previo al aloTPH en pacientes pediátricos con neoplasias malignas o enfermedades benignas. Treosulfano se administró a un intervalo de dosis de 10-14 g/m² de superficie corporal durante 3 días consecutivos.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas)	Frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)*	Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento ^a	Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia
	Frecuencia no conocida Neutropenia febril	Frecuencia no conocida Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida Alcalosis, desequilibrio electrolítico, hipomagnesemia, apetito disminuido	Frecuencia no conocida Alcalosis
Trastornos del sistema nervioso*	Frecuentes Cefalea	Frecuencia no conocida Parestesia
	Frecuencia no conocida Convulsiones, parestesia	
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida Hemorragia conjuntival, ojo seco	
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión	Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Dolor orofaríngeo, epistaxis	Frecuencia no conocida Hipoxia
	Frecuencia no conocida Hipoxia, tos	

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal</p> <p>Frecuentes Disfagia, inflamación anal, dolor bucal</p> <p>Frecuencia no conocida Colitis neutropénica, dispepsia, proctitis, dolor gingival, dolor esofágico, estreñimiento</p>	<p>Muy frecuentes Estomatitis/mucositis</p> <p>Frecuentes Disfagia, diarrea, náuseas, vómitos</p> <p>Frecuencia no conocida Colitis neutropénica, dolor abdominal, dolor esofágico</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes Hepatotoxicidad</p> <p>Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por veno-oclusión, hepatomegalia</p>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes Prurito, alopecia</p> <p>Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, exantema, eritema, urticaria, dolor cutáneo, hiperpigmentación de la piel^b</p> <p>Frecuencia no conocida Úlcera de la piel, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis del pañal^a</p>	<p>Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular</p> <p>Frecuencia no conocida Eritema</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuencia no conocida Dolor en la extremidad</p>	
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa, hematuria</p>	<p>Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p>Frecuencia no conocida Eritema escrotal, dolor peneano</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Pirexia^c</p> <p>Frecuentes Escalofríos</p> <p>Frecuencia no conocida Edema facial, fatiga, dolor</p>	

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Todas las reacciones adversas/frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/frecuencia
Exploraciones complementarias	<p>Muy frecuentes ALT elevada</p> <p>Frecuentes AST elevada, bilirrubina en sangre elevada, proteína C-reactiva elevada</p> <p>Frecuencia no conocida GGT elevada</p>	<p>Frecuentes ALT elevada, bilirrubina en sangre elevada</p> <p>Frecuencia no conocida AST elevada, GGT elevada, proteína C-reactiva elevada</p>

* Consultar las secciones detalladas a continuación.

^a Casos clínicos (>1) tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano obtenidos a partir de otras fuentes.

^b Pigmentación de color bronce.

^c Fiebre en ausencia de neutropenia cuando esta se define como un RAN <1,0 x 10⁹/l.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia global de las infecciones en 121 pacientes pediátricos fue del 11,6 % (14/121) y, por lo tanto, comparable a la observada en los adultos. La frecuencia fue superior en el grupo etario pediátrico de 12 a 17 años (6/39 [15,4 %]) comparado con niños más pequeños (7/59 [11,9 %]).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Se notificó un caso de una neoplasia maligna secundaria (síndrome mielodisplásico) en un niño aproximadamente 12 meses después de un tratamiento de acondicionamiento con treosulfano para la enfermedad de células falciformes.

Otros investigadores notificaron seis casos de neoplasias malignas secundarias tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano. Cinco pacientes pediátricos recibieron un aloTPH para las inmunodeficiencias primarias (es decir, enfermedades con un mayor riesgo de neoplasias de por sí). Presentaron síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda y sarcoma de Ewing. Un paciente con linfohistiocitosis hemofagocítica presentó leucemia mieloide crónica juvenil secundaria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mediana de duración (percentiles de 25 %/75 %) de la neutropenia fue de 22 (17, 26) días en pacientes pediátricos con neoplasias malignas y de 20 (15, 25) días en pacientes con trastornos benignos.

Trastornos del sistema nervioso

Se notificaron convulsiones en el contexto de una infección por encefalitis en uno de los 121 pacientes pediátricos. Una notificación de un ensayo iniciado por un investigador realizado en niños con inmunodeficiencias primarias incluye cinco casos de convulsiones que se produjeron tras la administración de tratamientos de acondicionamiento con treosulfano (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Los efectos tóxicos principales de treosulfano son mielosupresión profunda y pancitopenia. Asimismo, se puede producir acidosis, toxicidad cutánea, náuseas, vómitos y gastritis. En ausencia del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la dosis recomendada de treosulfano constituiría en sí misma una sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de treosulfano. Se debe supervisar estrechamente el estado hematológico e instaurar las medidas de apoyo necesarias que estén clínicamente indicadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, alquilantes, código ATC: L01AB02

Mecanismo de acción

Treosulfano es un profármaco de un alquilante bifuncional con actividad citotóxica para células progenitoras hematopoyéticas. La actividad de treosulfano se debe a la conversión espontánea a un intermediario monoepóxido y L-diepoxibutano (ver sección 5.2).

Los epóxidos formados alquilan centros nucleofílicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) y son capaces de inducir entrecruzamientos de ADN que se consideran responsables de la disminución de las células progenitoras y los efectos antineoplásicos.

Efectos farmacodinámicos

Treosulfano tiene una amplia actividad antileucémica y antineoplásica. Esto se demostró frente a linfomas/leucemias, sarcomas y hepatomas, xenoinjertos de tumores humanos, biopsias de tumores humanos y líneas celulares trasplantadas en ratones y ratas.

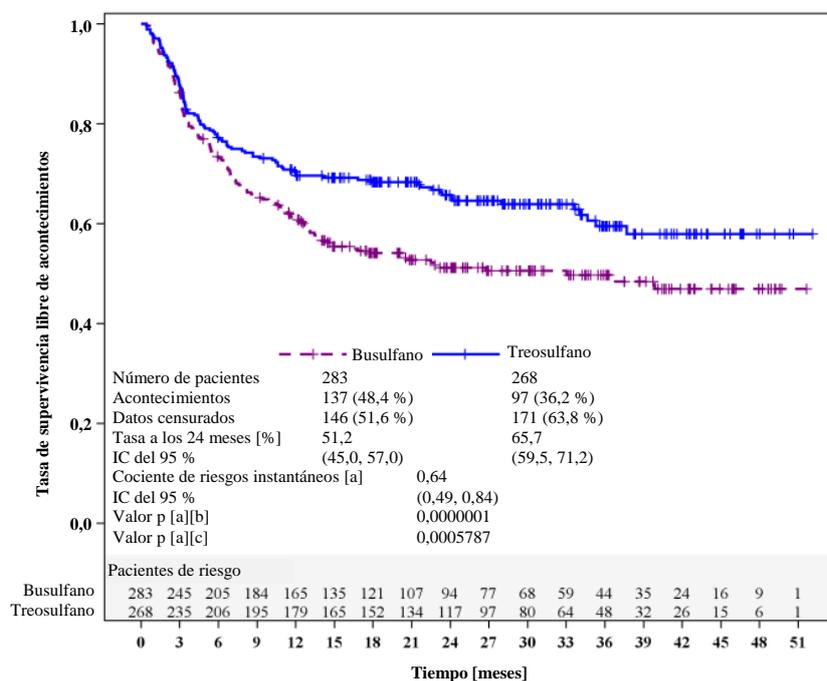
Los efectos inmunosupresores de treosulfano se atribuyen a su toxicidad frente a las células progenitoras diferenciadas y primitivas, los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, la reducción de la celularidad de los órganos linfoides secundarios y primarios, y un efecto excluyente en la “tormenta de citocinas” que precede a la aparición de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y que está implicada en la patogenia de la enfermedad por veno-oclusión.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo en fase III pivotal se aleatorizaron pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) y un mayor riesgo de recibir tratamientos de acondicionamiento habituales por tener una edad más avanzada (≥ 50 años) o padecer enfermedades concomitantes (puntuación >2 en el índice de comorbilidad para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [HCT-CI, por sus siglas en inglés]) para recibir un tratamiento de acondicionamiento con 3×10 g/m² de treosulfano en combinación con fludarabina (FT₁₀; n = 268) o un tratamiento de busulfano por vía intravenosa (dosis total de 6,4 mg/kg) en combinación con fludarabina (FB2; n = 283) previo al aloTPH. Un 64 % de los pacientes presentaron LMA y un 36 % SMD. La mediana de edad de los pacientes fue de 60 años (intervalo: 31 a 70 años); un 25 % de los pacientes eran mayores de 65 años.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) tras 2 años. Los acontecimientos se definieron como recidiva de la enfermedad, fallo del injerto o muerte (lo que ocurriera antes). Se demostró estadísticamente la no inferioridad de FT₁₀ frente al FB2 de referencia. El valor de p de 0,0005787 indica superioridad de treosulfano en comparación con busulfano (Figura 1).

Figura 1: Cálculos de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (conjunto de análisis completo)



^a Ajustado por tipo de donante como factor, y grupo de riesgo y centro como estratos según el modelo de regresión de Cox.

^b Para analizar la no inferioridad de treosulfano comparado con busulfano.

^c Para analizar la superioridad de treosulfano comparado con busulfano.

Los análisis de la SLA al cabo de 2 años para los diferentes subgrupos predefinidos (tipo de donante, grupo de riesgo, enfermedad, grupo etario, puntuación en el HCT-CI, estado de remisión al entrar en el estudio y varias combinaciones de estos parámetros) siempre fueron favorables al tratamiento con treosulfano (cociente de riesgos instantáneos [CRI] de FT₁₀ frente a FB2 <1), con una única excepción (grupo de riesgo II de pacientes con donante emparentado compatible (DEC); CRI 1,18 [IC del 95 % 0,61; 2,26]).

En la Tabla 1 se muestran más resultados.

Tabla 1: Resultados del tratamiento al cabo de 24 meses (conjunto de análisis completo)

Parámetro	Treosulfano	Busulfano	Cociente de riesgos instantáneos ^b (IC del 95 %)	Valor p ^b
Número de pacientes	268	283		
Supervivencia global ^a , % (IC del 95 %)	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87)	0,0037
Incidencia acumulada de recidiva/progresión; % (IC del 95 %)	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16)	0,2631
Incidencia acumulada de la mortalidad asociada al trasplante; % (IC del 95 %)	12,8 (9,2, 17,7)	24,1 (19,1, 30,2)	0,52 (0,34, 0,82)	0,0043

^a Según los cálculos de Kaplan-Meier; ^b ajustado por tipo de donante, grupo de riesgo y centro mediante el modelo de regresión de Cox

Los resultados de la EICH se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia acumulada de EICH (conjunto de análisis completo)

Parámetro	Treosulfano	Busulfano	Valor p
Número de pacientes	268	283	
EICH aguda, todos los grados; % (IC del 95 %)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
EICH aguda, grados III/IV; % (IC del 95 %)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
EICH ^a crónica, % (IC del 95 %)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
EICH ^a crónica extensiva; % (IC del 95 %)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750
^a Hasta 2 años después del aloTPH			

Se dispone de información limitada sobre el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano (pauta FT₁₄ + tiotepa; ver sección 4.2) en pacientes adultos con enfermedades benignas. Las principales indicaciones para un aloTPH con treosulfano de acondicionamiento en pacientes adultos con enfermedades benignas son las hemoglobinopatías (p. ej., enfermedad de células falciformes, talasemia mayor [TM]), inmunodeficiencia primaria, síndrome hemofagocítico, trastorno de desregulación inmunitaria e insuficiencia de médula ósea.

En un estudio, 31 pacientes con enfermedades benignas recibieron la pauta FT₁₄ más globulina antitumoral. La edad de los pacientes osciló entre los 0,4 y 30,5 años, y un 29 % presentó puntuaciones >2 en el HCT-CI. Todos los pacientes recibieron de forma satisfactoria el injerto, con una mediana de tiempo hasta la incorporación del injerto neutrófilo de 21 (intervalo: 12-46) días. La supervivencia global prevista de 2 años fue del 90 %. Se observaron respuestas completas a la enfermedad en 28 pacientes (90 %), según determinaron los análisis de laboratorio y los síntomas clínicos (Burroughs LM et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(12):1996-2003).

Un grupo italiano trató a 60 pacientes con TM (intervalo de edad: 1-37 años; incluidos 12 adultos) con la pauta FT₁₄ más tiotepa. Todos los pacientes recibieron de forma satisfactoria el injerto, salvo uno que falleció el día +11; la mediana de tiempo hasta la recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 20 días. Con una mediana de seguimiento de 36 meses (intervalo: 4-73), la probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue del 93 % (IC del 95 % 83-97 %). No se observó ninguna diferencia en términos de resultados entre los niños y los adultos (Bernardo ME et al.; *Blood* 2012; 120(2):473-6).

Una comparación retrospectiva entre el tratamiento de acondicionamiento con busulfano (n = 81) y el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano (n = 16) en pacientes adultos reveló tasas de supervivencia bastante similares (70,3 ± 15,1 % frente a 69,3 ± 5,5 %), mientras que el riesgo de EICH aguda fue inferior en el grupo de treosulfano (razón de posibilidades 0,28; IC del 95 % 0,12-0,67; P = 0,004) (Caocci G et al.; *American Journal of Hematology* 2017; 92(12):1303-1310).

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de acondicionamiento con treosulfano en 70 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), LMA, SMD o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) que recibieron un tratamiento de acondicionamiento con treosulfano y fludarabina con (n = 65) o sin (n = 5) tiotepa. La dosis de treosulfano se ajustó a la superficie corporal del paciente y se administraron 10, 12 o 14 g/m² de superficie corporal al día en forma de perfusión intravenosa durante 2 horas los días -6, -5 y -4 antes de la perfusión de células madre (día 0). Un total de 37 pacientes (52,9 %) eran menores de 12 años.

Ningún paciente experimentó un fallo del injerto primario, aunque un paciente con LLA experimentó un fallo del injerto secundario. La incidencia del quimerismo completo del tipo de donante fue del

94,2 % (IC del 90 % 87,2-98,0 %) en la visita del día +28, del 91,3 % (IC del 90 % 83,6-96,1 %) en la visita del día +100 y del 91,2 % (IC del 90 % 82,4-96,5 %) en la visita del mes 12.

La supervivencia global al cabo de 24 meses fue del 85,7 % (IC del 90 % 77,1-91,2 %). En total, 12 de los 70 pacientes (17,1 %) fallecieron, 8 pacientes por una recaída/progresión y 4 pacientes por causas asociadas al trasplante. La ausencia de mortalidad asociada al trasplante hasta el día +100 después del TPH (variable primaria) fue del 98,6 % (IC del 90 % 93,4-99,9 %). Se observó una muerte asociada al tratamiento/trasplante hasta el día +100 después del TPH. La mortalidad asociada al trasplante al cabo de 24 meses fue del 4,6 % (IC del 90 % 1,8-11,4 %). Dieciséis pacientes presentaron recidiva/progresión. La incidencia acumulada de la recidiva/progresión fue del 23,0 % (IC del 90 % 14,7-31,3 %) al mes +24.

La eficacia y la seguridad del tratamiento de acondicionamiento con treosulfano/fludarabina ± tiotepa se evaluó adicionalmente en 51 pacientes con enfermedades benignas (síndromes de inmunodeficiencia primaria, hemoglobinopatía, error congénito del metabolismo e insuficiencia de la médula ósea). La dosis de treosulfano se ajustó a la superficie corporal del paciente y se administraron 10, 12 o 14 g/m² de superficie corporal al día en forma de perfusión intravenosa durante 2 horas los días -6, -5 y -4 antes de la perfusión de células madre (día 0). La pauta posológica se ajustó durante el ensayo con respecto a las categorías de superficie corporal aplicadas para las diferentes dosis, como consecuencia 2 pacientes recibieron una dosis más alta en comparación con la pauta posológica inicial. Cincuenta pacientes evaluables que recibieron el tratamiento de acondicionamiento de referencia con busulfano/fludarabina ± tiotepa constituyeron el grupo de control activo. La dosis de busulfano se ajustó al peso corporal del paciente y se administraron entre 3,2 y 4,8 mg/kg diarios los días -7, -6, -5 y -4. La mayoría de los sujetos del ensayo (84 % en ambos grupos) recibió la pauta intensificada con tiotepa administrada en dos dosis únicas de 5 mg/kg de peso corporal el día -2. La mayoría de los pacientes tenía entre 28 días y 11 años de edad (el 88,2 % en el grupo del treosulfano y el 80 % en el grupo del busulfano). No se controló el valor alfa para análisis múltiples en este ensayo. La incidencia de ausencia de mortalidad asociada al trasplante (tratamiento) hasta el día +100 (variable primaria) fue del 100,0 % (IC del 90 % 94,3-100,0 %) en el grupo del treosulfano y del 90,0 % (IC del 90 % 80,1-96,0 %) en el grupo del busulfano. La supervivencia global al cabo de 1 año fue del 96,1 % (IC del 90 % 88,0-98,8 %) con treosulfano y del 88,0 % con busulfano (IC del 90 % 77,9-93,7 %). En total, 2 pacientes (3,9 %) en el grupo del treosulfano y 2 pacientes (4,0 %) en el grupo del busulfano experimentaron fallo del trasplante primario, mientras que se notificaron fallos del trasplante secundarios en 9 pacientes (18,4 %) que recibieron tratamiento de acondicionamiento con treosulfano. La incidencia de quimerismo completo del tipo de donante fue similar entre los grupos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Treosulfano es un profármaco que en condiciones fisiológicas (pH 7,4; 37 °C) se transforma de manera espontánea en un intermediario monoepóxido y L-diepoxibutano con una semivida de 2,2 horas.

Absorción

Tras la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al final del tiempo de perfusión. Las concentraciones plasmáticas máximas (media ± DE) en pacientes adultos tras una perfusión intravenosa de 2 horas de 10, 12 o 14 g/m² de treosulfano fueron 306 ± 94 µg/ml, 461 ± 102 µg/ml y 494 ± 126 µg/ml, respectivamente.

Distribución

Treosulfano se distribuye rápidamente por el organismo; sin embargo, su penetración a través de la barrera hematoencefálica es bastante limitada (ver sección 5.3). El volumen de distribución en pacientes adultos es alrededor de 20 a 30 litros. No se observó ninguna acumulación de dosis con el tratamiento diario recomendado durante 3 días consecutivos. Treosulfano no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

En condiciones fisiológicas (pH 7,4, temperatura 37 °C), treosulfano farmacológicamente inactivo se transforma de manera espontánea (no enzimáticamente) en el intermediario activo monoepóxido (S,S-EBDM = (2S,3S)-1,2-epoxibutano-3,4-diol-4-metanosulfonato) y finalmente a L-diepoixibutano (S,S-DEB = (2S,3S)-1,2:3,4-diepoixibutano).

Treosulfano no inhibe los enzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 utilizando testosterona como sustrato. Sin embargo, cuando se utilizó midazolam como sustrato, treosulfano fue un inhibidor reversible de los enzimas CYP2C19 y 3A4. Treosulfano no inhibe el transporte de sustratos por medio de diversas proteínas transportadoras con la excepción de la P-gp y de la MATE2 a concentraciones muy altas.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de treosulfano disminuyen exponencialmente y se definen mejor por un proceso de eliminación de primer orden ajustado por un modelo bicompartimental.

La semivida terminal ($T_{1/2\beta}$) de treosulfano administrado por vía intravenosa (hasta 47 g/m²) es de forma aproximada de 2 horas. Aproximadamente, el 25-40 % de la dosis de treosulfano se excreta inalterado en orina en un plazo de 24 horas, y cerca del 90 % se excreta en las primeras 6 horas tras la administración.

Linealidad/No linealidad

Los análisis de regresión del área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) frente a la dosis de treosulfano indicaron una correlación lineal.

Insuficiencia hepática y renal

No se realizó ningún estudio farmacocinético con treosulfano en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, puesto que dichos pacientes son generalmente excluidos del aloTPH. Alrededor del 25-40 % de treosulfano se excreta en la orina; sin embargo, no se observó ninguna influencia de la función renal en la eliminación renal de treosulfano.

Población pediátrica

Los cálculos de dosis convencionales basados simplemente en la superficie corporal dan lugar a una exposición significativamente mayor (AUC) en lactantes y niños más pequeños con una superficie corporal baja comparado con adolescentes o adultos. Por lo tanto, la dosis de treosulfano en la población pediátrica se debe ajustar a la superficie corporal (ver sección 4.2), lo cual da lugar a una exposición similar al treosulfano en los niños de todos los grupos etarios, que corresponde a una exposición a una dosis de 3 x 14 g/m² en adultos.

La media de la semivida terminal aparente de treosulfano fue comparable entre los diferentes grupos etarios y osciló entre las 1,3 y las 1,6 horas.

La evaluación farmacocinética/farmacodinámica no mostró un cambio significativo del tiempo hasta la incorporación del injerto en función del AUC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento subcrónico por vía intravenosa durante cuatro semanas de ratas produjo cambios hematológicos en forma de disminución de los recuentos de leucocitos y de neutrófilos, disminución del peso relativo del bazo y del timo en el contexto de una atrofia linfoide y depresión de la médula ósea. Se observaron infiltración linfocítica en la musculatura esquelética y cambios histopatológicos en la vejiga urinaria. Se observaron signos de hematuria preferentemente en animales macho.

Debido a su mecanismo de acción alquilante, treosulfano se caracteriza como un compuesto genotóxico con potencial carcinogénico. No se han realizado estudios específicos de toxicidad para la

reproducción y el desarrollo con treosulfano en animales. Sin embargo, durante las pruebas de toxicidad crónica en ratas, la espermatogénesis y la función ovárica se vieron afectadas de manera significativa. Los datos científicos publicados notificaron gonadotoxicidad de treosulfano en ratones macho y hembra puberales y prepuberales.

Los datos publicados sobre el tratamiento de ratones y ratas con L-diepoxibutano (el producto de transformación alquilante de treosulfano) revelaron alteraciones en la fertilidad, la función útero-ovárica y el desarrollo de los espermatozoides.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de toxicidad en ratas jóvenes, treosulfano indujo un leve retraso del desarrollo físico y una apertura vaginal ligeramente retardada en las hembras. Se observó una penetración muy baja de treosulfano en la barrera hematoencefálica de las ratas. Las concentraciones de treosulfano en el tejido cerebral fueron un 95 %-98 % menor que en el plasma. Sin embargo, se determinó una exposición 3 veces superior, aproximadamente, en el tejido cerebral de ratas jóvenes que en el de adultas jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

5 años

Solución para perfusión reconstituida

Tras la reconstitución con solución de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %), se ha demostrado estabilidad química y física durante 3 días a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

No conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) porque puede precipitar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Treondi 1 g polvo para solución para perfusión

Vial de vidrio de tipo I incoloro con tapón de caucho y cápsula de cierre de aluminio que contiene 1 g de treosulfano.

Treondi 5 g polvo para solución para perfusión

Vial de vidrio de tipo I incoloro con tapón de caucho y cápsula de cierre de aluminio que contiene 5 g de treosulfano.

Trecondi se presenta en envases de 1 o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que ocurre con todas las sustancias citotóxicas, se deben tomar las precauciones adecuadas al manipular treosulfano.

El medicamento será reconstituido por personal capacitado. Durante la manipulación de treosulfano, se debe evitar la inhalación y el contacto directo con piel o mucosas (se recomienda el uso de guantes protectores desechables adecuados, gafas, batas y mascarillas). Las partes del cuerpo contaminadas se deben aclarar de forma cuidadosa con agua y jabón, mientras que los ojos se deben aclarar con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Si es posible, se recomienda trabajar en una mesa de trabajo de seguridad especial, equipada con una cabina de flujo laminar y una lámina desechable absorbente e impermeable. Se recomienda precaución y tomar las medidas adecuadas para eliminar los materiales desechables (jeringas, agujas, etc.) usados para reconstituir los medicamentos citotóxicos. Se deben utilizar conectores Luer-Lock en todas las jeringas y equipos. Se recomienda utilizar agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles también se pueden reducir si se utiliza una aguja de venteo.

Las profesionales sanitarias embarazadas no deben manipular citotóxicos.

Instrucciones para la reconstitución de treosulfano:

1. Treosulfano se reconstituye en su envase de vidrio original. Las soluciones reconstituidas de treosulfano se pueden combinar en un vial de vidrio más grande, bolsa de policloruro de vinilo (PVC) o bolsa de polietileno (PE).
2. Para evitar problemas de solubilidad, caliente el disolvente —solución de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %)— a 25 °C-30 °C (no más); por ejemplo, al baño María.
3. Separar con cuidado el polvo de treosulfano de la superficie interna del vial agitándolo. Este procedimiento es muy importante, ya que la humectación del polvo hace que este se adhiera a la superficie apelmazándolo. Si esto ocurre, agite enérgicamente el vial para volver a disolver la torta.
4. Reconstituir cada vial de Trecondi que contiene 1 g de treosulfano en 20 ml de solución precalentada de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) (a 30 °C como máximo) agitándolo. Reconstituir cada vial de Trecondi que contiene 5 g de treosulfano en 100 ml de solución precalentada de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) (a 30 °C como máximo) agitándolo.

Para preparar la solución de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %), se pueden mezclar volúmenes equivalentes de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y agua para preparaciones inyectables.

La solución reconstituida contiene 50 mg de treosulfano por ml y se presenta como una solución transparente e incolora. No se deben utilizar soluciones que muestren signos de precipitación.

Treosulfano tiene potencial mutagénico y carcinogénico. Se deben destruir los restos del medicamento y de los materiales utilizados para la reconstitución y administración según los procedimientos habituales aplicables a los antineoplásicos, de acuerdo con la normativa vigente sobre eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1351/001 (1 g, 1 vial)
EU/1/18/1351/002 (1 g, 5 viales)
EU/1/18/1351/003 (5 g, 1 vial)
EU/1/18/1351/004 (5 g, 5 viales)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2019
Fecha de la última renovación: 05/enero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.