

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Treosulfano Zentiva 5 g polvo para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 5 g de treosulfano.

Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 50 mg de treosulfano.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo o agregado compacto cristalino de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Treosulfano está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de ovario epitelial avanzado después de, al menos, un tratamiento estándar de primera línea.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cuando se utiliza en monoterapia la posología es de 5-8 g/m².

Se recomienda reducir la dosis a 6 g/m² o menos en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo, tales como tratamiento previo con agentes mielosupresores o radioterapia, y estado funcional bajo.

La terapia debe repetirse cada tres o cuatro semanas.

En tratamiento combinado con cisplatino, el treosulfano debe dosificarse a 5 g/m², con ciclos repetidos cada 3-4 semanas.

Duración del tratamiento

En general, se dan 6 ciclos de tratamiento con treosulfano.

El tratamiento se suspenderá en el caso de enfermedad progresiva y/o aparición de efectos adversos intolerables.

Modificación de la dosis

Si después de la administración de treosulfano, el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 1.000/μl y/o el recuento de plaquetas cae por debajo de 25.000/μl, debe reducirse la dosis siguiente en 1g/m².

No se debe administrar el tratamiento si después de tres semanas el recuento de glóbulos blancos es inferior a 3.500/μl o si el recuento de plaquetas es inferior a 100.000/μl. Se debe repetir el recuento sanguíneo

después de una semana y, si los parámetros hematológicos son satisfactorios, el tratamiento podrá ser reiniciado.

Si los valores siguen aún sin cambios, se debe reducir la dosis de treosulfano a 6 g/m² en el caso de monoterapia y a 3 g/m² en combinación con cisplatino.

Si durante el tratamiento el recuento de glóbulos blancos no cae por debajo de 3.500/μl y/o el recuento de plaquetas no cae por debajo de 100.000/μl, se puede aumentar la dosis en el siguiente ciclo de tratamiento en 1 g/m².

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal

El treosulfano es excretado por vía renal. En pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal se debe monitorizar cuidadosamente los recuentos sanguíneos y si es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso del treosulfano en niños.

Forma de administración

Treosulfano Zentiva se administra por perfusión intravenosa durante un periodo de 15 a 30 minutos.

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.
Depresión severa y prolongada de la médula ósea.
En periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de infección

Puede incrementar el riesgo de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas).

Efectos hematológicos y monitorización de los recuentos sanguíneos

El efecto secundario que limita la dosis de treosulfano es la mielosupresión, que generalmente es reversible. Se manifiesta por una reducción en leucocitos y plaquetas y una disminución en la hemoglobina. Los leucocitos y plaquetas generalmente alcanzan su nivel inicial después de 28 días.

Como la supresión de la función de la médula ósea es acumulativa, a partir del tercer ciclo de tratamiento se debe monitorizar al paciente realizando recuentos sanguíneos en intervalos de tiempo más cortos. Esto es especialmente importante si el treosulfano se combina con otras formas de terapia que suprimen la función de la médula ósea, como la radioterapia.

Riesgo de malignidad

Durante la terapia a largo plazo con dosis orales de treosulfano, ocho pacientes (1,4% de 553 pacientes) desarrollaron una leucemia aguda no linfocítica. El riesgo dependió de la dosis acumulada de treosulfano.

También se han notificado casos únicos de mieloma, trastorno mieloproliferativo y síndrome mielodisplásico.

Toxicidad cardiaca

No se puede descartar que un caso de cardiomiopatía esté relacionado con la administración del treosulfano.

Toxicidad pulmonar

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con treosulfano en aquellos pacientes que desarrollen alveolitis alérgica o fibrosis pulmonar.

Riesgo hemorrágico de cistitis

Debido al posible desarrollo de una cistitis hemorrágica, se aconseja a los pacientes beber más líquidos hasta 24 horas después de la perfusión intravenosa.

Insuficiencia renal

El treosulfano es excretado por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se debe monitorizar cuidadosamente los recuentos sanguíneos y si es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Uso con vacunas vivas

La terapia con citostáticos puede aumentar el riesgo de infección generalizada después de la inmunización usando vacunas con microorganismos vivos. Por la tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos en los pacientes que reciben treosulfano.

Extravasación

Se puede producir reacciones inflamatorias y dolorosas en el lugar de la inyección durante la administración de treosulfano. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar estrechamente el lugar de perfusión para evitar una posible infiltración durante la administración del fármaco. Si se produce extravasación, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y administrar la dosis restante en otra vena.

Prevención del embarazo

Las mujeres en edad fértil han de usar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta seis meses después del tratamiento (ver sección 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un paciente, el efecto del ibuprofeno/cloroquina se redujo con la administración concomitante de treosulfano.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento (ver sección 4.4).

Embarazo

No existen datos, o estos son escasos, en relación con el uso de treosulfano en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Según la experiencia en seres humanos, treosulfano, como todos los agentes alquilantes, presenta potencial mutagénico.

Sin embargo, dado que no se puede descartar que el treosulfano pueda dañar al feto cuando se administra, no se debe usar treosulfano durante el embarazo a menos que la patología clínica de la mujer requiera el tratamiento con treosulfano.

Si se queda embarazada durante o después del tratamiento con treosulfano, se ha de considerar la posibilidad de obtener asesoramiento genético.

Lactancia

Se desconoce si treosulfano/metabolito se excreta en la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el recién nacido/niño.

Treosulfano está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Hasta la fecha no hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles relativos al efecto de treosulfano sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta efectos adversos tales como náuseas y vómitos la capacidad para conducir o utilizar máquinas podría verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son mielosupresión y molestias gastrointestinales. Por lo general, estas reacciones son leves y se resuelven después de terminar la terapia con treosulfano. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa limitante de la dosis del treosulfano.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> Infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas) <i>Frecuencia no conocida:</i> Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	<i>Poco frecuentes:</i> Neoplasias secundarias relacionadas con el tratamiento (leucemia no linfocítica aguda, síndrome mielodisplásicos, mieloma, trastornos mieloproliferativos)
Trastornos de la sangre y del sistema	<i>Muy frecuentes:</i>

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
linfático	Mielosupresión (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia) <i>Muy raras:</i> Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> Reacción alérgica
Trastornos endocrinos	<i>Muy raras:</i> Enfermedad de Addison
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy raras:</i> Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy raras:</i> Parestesia
Trastornos cardíacos	<i>Muy raras:</i> Miocardiopatía
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	<i>Muy raras:</i> Fibrosis pulmonar, alveolitis alérgica, neumonía
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> Vómitos, náuseas <i>Poco frecuentes:</i> Estomatitis
Trastornos del hígado y la vesícula biliar	<i>Muy raras:</i> Ictericia, aumento de los valores de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> Alopecia (usualmente leve), trastornos de la pigmentación (mancha de color marrón) <i>Muy raras:</i> Esclerodermia, psoriasis, eritema, urticaria
Trastornos renales y urinarios	<i>Muy raras:</i> Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy raras:</i> Síntomas parecidos a los de la gripe, inflamación en el punto de inyección (en caso de extravasación)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Riesgo de neoplasias malignas secundarias

Una recopilación de datos no comercial informó de siete pacientes (1,3 % de 553 pacientes) que desarrollaron leucemia aguda no linfática durante el tratamiento a largo plazo con treosulfano oral. El riesgo dependía de la dosis acumulada de treosulfano. El sistema de notificación espontánea también informó de casos aislados de aparición de mieloma, enfermedad mieloproliferativa o síndromes mielodisplásicos tras el tratamiento con treosulfano.

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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

No hay ninguna experiencia de sobredosis aguda de treosulfano, las reacciones adversas más importantes que se prevén en caso de sobredosis son náuseas, vómitos y gastritis. A dosis terapéuticas altas y prolongadas puede producir una depresión de la médula ósea que ocasionalmente es irreversible. Se debe retirar el medicamento y realizar una transfusión de sangre, además de tomarse medidas generales de soporte.

No hay disponible ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Alquilsulfonatos, código ATC: L01AB02

Mecanismo de acción

El treosulfano es un agente alquilante bifuncional que ha demostrado poseer actividad antineoplásica en la detección de tumores en animales y en ensayos clínicos. La actividad de treosulfano se debe a la formación de compuestos epóxido *in vivo*.

El treosulfano *in vitro* en condiciones fisiológicas (pH 7,4, 37 ° C) se convierte por vía no enzimática de monoepóxido a diepóxido (diepoxibutano) con una vida media de 2,2 horas.

Los epóxidos formados reaccionan con los centros nucleofílicos del ADN y son responsables a través de mecanismos biológicos secundarios del efecto antineoplásico. Es importante que *in vivo* el monoepóxido formado primero pueda ya alquilar un centro nucleófilo del ADN. Este proceso fija el compuesto a este centro por reacción química antes de que se forme el segundo anillo del epóxido

Efectos farmacodinámicos

Treosulfano posee una amplia actividad antineoplásica y antileucémica. La actividad antineoplásica fue demostrada contra linfomas/leucemias trasplantados de ratón y de rata, sarcomas y hepatomas, xenotransplantes de tumores humanos, biopsias de tumores humanos y líneas celulares. Treosulfano es eficaz *in vivo* cuando es administrado por vía intraperitoneal, intravenosa u oral.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica del treosulfano en combinación con cisplatino fue demostrada en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cáncer de ovario. Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para recibir cisplatino (70 mg/m²) combinado con treosulfano (5 g/m²; régimen PT) o con ciclofosfamida (1 g/m²; régimen PC).

Ambos regímenes se dieron a intervalos de 4 semanas. Después de un seguimiento medio de 5 años, 366 pacientes (PC: 179; PT: 187) fueron evaluados para la eficacia y 290 pacientes (PC: 135; PT: 155) para seguridad.

La mediana de tiempo hasta la progresión (la variable principal de evaluación) fue más larga con la combinación cisplatino/treosulfano (20,6 frente 15,1 meses); sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,3$).

No se pudieron detectar diferencias en las tasas de respuesta entre los ambos regímenes de tratamiento.

La supervivencia global no difirió entre los grupos de tratamiento (29,4 frente a 33,5 meses; $p = 0,8$). En el grupo PC, se observó una significativa pérdida de cabello ($p = 0,0001$), mientras que en el grupo PT más leucocitopenia ($p = 0,01$). La calidad de vida fue mejor en los pacientes que tenían treosulfano en su régimen de tratamiento.

La eficacia de la administración intravenosa del treosulfano en monoterapia (5 - 7 g/m², cada 4 semanas) fue demostrada en un estudio de fase II en 88 pacientes pretratados (80 evaluables para la eficacia) con cáncer de ovario avanzado. Se obtuvieron 2 respuestas completas y 13 respuestas parciales, lo que da una tasa de respuesta objetiva del 19%. Entre los pacientes que respondieron, la mediana del tiempo de supervivencia fue de 41 meses. El treinta y cuatro por ciento de los pacientes tenían enfermedad estable con una mediana de supervivencia de 18 meses.

En 48 mujeres con progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores a la terapia primaria, se pudo lograr una tasa de respuesta del 19% y enfermedad estable en el 31%. Los efectos secundarios tóxicos fueron raros y moderados en intensidad. Mielosupresión potencialmente mortal, emesis resistente a la terapia y alopecia no fueron observadas.

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad y eficacia del treosulfano en pacientes pediátricos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción oral del treosulfano es excelente con una biodisponibilidad cercana al 100%

Distribución

Después de la administración intravenosa, el treosulfano se distribuye rápidamente en el cuerpo. Treosulfano no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

En condiciones fisiológicas (pH 7,4, temperatura 37° C), el treosulfano se convierte espontáneamente (no enzimáticamente) del treosulfano farmacológicamente inactivo en un intermedio monoepóxido activo y finalmente en L-diepoxibutano.

En concentraciones de hasta 100 µM, el treosulfano no tuvo un efecto inequívoco sobre las actividades de CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 *in vitro*.

Eliminación

El valor medio de semivida de eliminación ($t_{1/2\beta}$) (\pm DS) del treosulfano administrado por vía intravenosa (8 g/m²) es de $1,94 \pm 0,99$ horas, con eliminación renal acumulativa de treosulfano inalterado de aproximadamente el 25% (rango 5-49%).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

En ratones, la DL50 del treosulfano por vía oral es 3360 mg/kg de peso corporal y por vía intravenosa es >2500 mg/kg de peso corporal.

En ratas, la DL50 del treosulfano por vía oral es de 2575 mg/kg de peso corporal y por vía intraperitoneal >2860 mg/kg de peso corporal.

Toxicidad subaguda

En monos que recibieron una dosis subaguda (56-111 mg/kg/día) se observó daños en el sistema hematopoyético. A dosis más altas (222-445 mg/kg/día) también se observaron diarrea, anorexia y pérdida marcada de peso.

Toxicidad crónica

En ratas, la administración de treosulfano durante siete meses ocasionó una reducción de la espermatogénesis en los machos y alteraciones del ciclo en las hembras. No hubo alteraciones en el resto de los órganos.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

En el tratamiento a largo plazo con dosis orales de treosulfano se observó una leucemia no linfocítica aguda en el 1,4% de los pacientes.

El treosulfano, al igual que otros agentes citostáticos con propiedades alquilantes, tiene potencial mutagénico. Por lo tanto, los pacientes en edad fértil deben tomar las adecuadas precauciones anticonceptivas durante el tratamiento con treosulfano.

Toxicidad reproductiva

No se han realizado ensayos de toxicidad reproductiva en animales. Sin embargo, durante los estudios de toxicidad crónica en ratas, se observó una reducción de la espermatogénesis y la ausencia de cuerpos lúteos y folículos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Medicamento envasado para la venta:

3 años

Solución reconstituida:

El medicamento reconstituido no se debe conservar en nevera (2 - 8°C) porque podría precipitar. No usar si la solución contiene precipitados.

No conservar en nevera.

La estabilidad fisicoquímica en uso se ha demostrado durante 12 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que la reconstitución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas, se debe utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento 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

Vial de vidrio de tipo I transparente, moldeado de 100 ml con tapón de goma de bromobutilo de 20 mm y sellado con un cierre “flip-off” de 20 mm. Viales con o sin envoltura de plástico retráctil con base protectora (disco). La envoltura retráctil no está en contacto con el producto y proporciona una protección adicional durante el transporte. Además mejora la manipulación segura del producto por los profesionales sanitarios.

Treosulfano Zentiva está disponible en envases con 1 vial o 5 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Treosulfano Zentiva debe ser reconstituido con 100 ml de agua para preparaciones inyectables antes de su administración por perfusión intravenosa.

La solución reconstituida debe ser una solución clara e incolora. Es preciso inspeccionarla visualmente antes de su administración a fin de descartar la presencia de partículas o signos de decoloración. Sólo se deben usar soluciones claras sin partículas.

No se debe utilizar ninguna solución reconstituida que presente precipitación y se debe eliminar de acuerdo con la normativa legal para residuos peligrosos (ver a continuación). Debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

Para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de medicamento no utilizado

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

Como con todas las sustancias citotóxicas, se deben tomar las precauciones adecuadas al manipular Treosulfano Zentiva.

Procedimientos para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos:

1. Sólo personal instruido debe reconstituir la solución.
2. Se requiere un área de preparación reservada para ello.
3. El personal deberá llevar la ropa, mascarilla y guantes de protección adecuados.
4. Se deben tomar precauciones para evitar que el medicamento entre accidentalmente en contacto con los ojos. Si la solución entra en contacto con la piel u ojos enjuague inmediatamente la zona con agua abundante o solución salina. Se puede usar una crema para tratar el escozor transitorio de la piel. En caso de irritación ocular, contactar con un oftalmólogo.
5. Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.

6. Se deben tomar precauciones adecuadas para la eliminación del material utilizado para reconstituir los medicamentos citotóxicos (jeringas, agujas, etc.).
7. La superficie de trabajo debe cubrirse con plástico desechable y papel absorbente.
8. Utilizar accesorios Luer-lock para todos los equipos y jeringas. Se recomienda agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Este último también puede reducirse mediante el uso de una aguja de venteo.

Instrucciones para la reconstitución de Treosulfano Zentiva

Para evitar problemas de solubilidad durante la reconstitución, se deben considerar los siguientes aspectos.

1. El solvente, agua para preparaciones inyectables, se debe calentar a 25 - 30° C usando un baño de agua.
2. El Treosulfano Zentiva debe ser retirado cuidadosamente de la superficie interna de vial de perfusión agitando.

Este procedimiento es muy importante, porque la humectación del polvo que se adhiere a la superficie da como resultado el apelmazamiento. En caso de que se produzca apelmazamiento, se debe sacudir el vial vigorosamente.

3. Un lado de la cánula se coloca en el tapón de goma de la botella de agua y en el otro extremo de la cánula se coloca el vial de Treosulfano Zentiva boca abajo. Girar todo el sistema para permitir que el agua entre en el vial inferior mientras se agita suavemente.

Siguiendo estas instrucciones, el procedimiento de reconstitución no debería tardar más de 2 minutos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Prague 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83122

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

Mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025