

FICHA TÉCNICA

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 contiene 1 g de treosulfano.

Trecondi 5 g polvo para solución para perfusión
Un vial contiene 5 g de treosulfano.

Cuando se reconstituye según la sección 5.6, 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 con neoplasias malignas y enfermedades benignas como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas.

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).

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).

Población pediátrica

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina con tiotepa (pauta intensificada, pauta FT_{10-14TT}) 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:

Superficie corporal (m²)	Dosis de treosulfano (g/m²)
≤0,5	10,0
>0,5-1,0	12,0
>1,0	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.

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 5.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Enfermedad infecciosa activa no controlada.
- Insuficiencia renal, hepática, pulmonar y cardiaca 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 21 a 24 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 el 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 esperma 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 P-gp. Por tanto, no se deben administrar medicamentos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la P-gp durante el tratamiento con 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. 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. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la crioconservación del esperma 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 del 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 (13,1 %/11,4 %), trastornos gastrointestinales (náuseas [39,5 %/30,7 %], estomatitis [36,0 %/69,3 %], vómitos [22,5 %/43,2 %], diarrea [15,6 %/33,0 %], dolor abdominal [10,4 %/17 %]), fatiga (15,1 %/2,3 %), neutropenia febril (11,3 %/1,1 %), edema (7,8 %/0 %), erupción (7,2 %/12,5 %), y elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT [5,1 %/9,1 %]), aspartato aminotransferasa (AST [4,4 %/8,0 %]), gammaglutamil transferasa (GGT [3,7 %/2,3 %]) y bilirrubina (18,8 %/5,7 %).

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 564 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 de órganos del sistema 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 de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones*	<p>Muy frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas)</p> <p>Frecuentes Sepsis^a</p> <p>Frecuencia no conocida Schock séptico^c</p>	<p>Frecuentes Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas), sepsis^a</p> <p>Frecuencia no conocida Shock séptico^c</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)*	<p>Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento</p>	<p>Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	<p>Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril</p>	<p>Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril</p>
Trastornos del sistema inmunológico*	<p>Frecuentes Hipersensibilidad</p>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Frecuentes Apetito disminuido</p> <p>Poco frecuentes Hiperglucemia</p> <p>Frecuencia no conocida Acidosis^b, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico</p>	<p>Frecuentes Apetito disminuido</p> <p>Poco frecuentes Hiperglucemia</p> <p>Frecuencia no conocida Acidosis^b, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Insomnio</p> <p>Poco frecuentes Estado confusional</p> <p>Frecuencia no conocida Agitación</p>	<p>Raras Estado confusional</p>

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Cefalea, mareos</p> <p>Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica</p> <p>Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, trastorno extrapiramidal, síncope, parestesia</p>	<p>Raras Cefalea, neuropatía sensitiva periférica</p> <p>Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, síncope</p>
Trastornos oculares	<p>Frecuencia no conocida Ojo seco</p>	
Trastornos cardiacos*	<p>Frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal)</p> <p>Frecuencia no conocida Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, derrame pericárdico</p>	<p>Poco frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal)</p> <p>Frecuencia no conocida Parada cardiaca, infarto de miocardio</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes Hipertensión, rubefacción</p> <p>Poco frecuentes Hematoma, hipotensión</p> <p>Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia</p>	<p>Poco frecuentes Hipertensión</p> <p>Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes Disnea, epistaxis</p> <p>Poco frecuentes Neumonitis, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea, tos, dolor laríngeo, hipo</p> <p>Frecuencia no conocida Dolor bucofaríngeo, hipoxia, disfonía</p>	<p>Poco frecuentes Disnea, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea</p> <p>Raras Epistaxis, neumonitis</p> <p>Frecuencia no conocida Hipoxia</p>

Clasificación de órganos del sistema (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 Dolor bucal, gastritis, dispepsia, estreñimiento, disfagia</p> <p>Poco frecuentes Hemorragia de boca, distensión abdominal, dolor gastrointestinal o esofágico, boca seca</p> <p>Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica, esofagitis, inflamación anal, úlcera de la boca</p>	<p>Frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, dolor abdominal</p> <p>Poco frecuentes Vómitos, dolor bucal, disfagia, hemorragia de boca, dolor gastrointestinal o esofágico</p> <p>Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica</p>
Trastornos hepatobiliares*	<p>Poco frecuentes Enfermedad hepática por veno-oclusión, hepatotoxicidad</p> <p>Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática, hepatomegalia, dolor hepático</p>	<p>Raras Enfermedad hepática por veno-oclusión, hepatotoxicidad</p> <p>Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática</p>
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, hiperhidrosis</p> <p>Frecuencia no conocida Eritema generalizado, dermatitis, úlcera o necrosis cutánea, hiperpigmentación de la piel^d, piel seca</p>	<p>Poco frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema</p> <p>Frecuencia no conocida Necrosis de la piel</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes Dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor óseo, artralgia, mialgia</p> <p>Frecuencia no conocida Debilidad muscular</p>	<p>Raras Dolor en las extremidades, dolor óseo</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuentes Lesión renal aguda, hematuria</p> <p>Frecuencia no conocida Insuficiencia renal, cistitis^c, disuria</p>	<p>Poco frecuentes Lesión renal aguda, hematuria</p>

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/Frecuencia
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 cardiaco, dolor</p> <p>Frecuencia no conocida Reacción en la zona de inyección, sensación de frío</p>	<p>Frecuentes Fatiga</p> <p>Raras Dolor torácico no cardiaco, edema, pirexia^e</p>
Exploraciones complementarias	<p>Muy frecuentes Aumento de la bilirrubina</p> <p>Frecuentes Transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, peso disminuido</p> <p>Frecuencia no conocida Creatinina en sangre elevada, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre elevada</p>	<p>Frecuentes Bilirrubina elevada, transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada</p> <p>Poco frecuentes Fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada</p> <p>Frecuencia no conocida LDH 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

La incidencia global de las infecciones fue del 13,1 % (74/564). El tipo de infección más frecuente fue la infección pulmonar (12/74 [16,2 %]). Los patógenos incluyeron bacterias (p. ej., *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), virus (p. ej., citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [VEB], herpes) y hongos (p. ej., *Cándida*). 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 (7,7 %).

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

Uno de los 564 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 67 de los 564 pacientes adultos (11,9 %). La reacción adversa más frecuente fue la neutropenia febril (11,3 %). La incidencia más baja se registró con la pauta posológica de 10 g/m²/día, días -4 a -2 (4,1 %).

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 25 pacientes (4,4 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular [1,2 %], taquicardia sinusal [0,9 %], taquicardia supraventricular [0,4 %] y extrasístole ventricular [0,4 %]). 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 (2,7 %).

Trastornos gastrointestinales

Se observaron trastornos gastrointestinales en 357 pacientes (63,3 %). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron náuseas (39,5 %), estomatitis (36 %), vómitos (22,5 %), diarrea (15,6 %) y dolor abdominal (10,4 %). Las frecuencias más bajas de estas reacciones adversas se observaron con la pauta posológica de 10 g/m² al día, días -4 a -2 (20,4 %, 30,3 %, 13,1 %, 5,0 % y 5,5 %, respectivamente).

Trastornos hepatobiliares

La incidencia global de la enfermedad hepática por veno-oclusión (EVO) fue del 0,9 % (5/564). 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 88 pacientes; mediana de edad de 8 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 de órganos del sistema 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 de órganos del sistema (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 Frecuencia no conocida Neutropenia febril	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia Frecuencia no conocida Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida Alcalosis, desequilibrio electrolítico, hipomagnesemia	Frecuencia no conocida Alcalosis
Trastornos del sistema nervioso*	Frecuencia no conocida Cefalea, parestesia, convulsiones	Frecuencia no conocida 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
Trastornos gastrointestinales*	Muy frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Disfagia, dolor bucal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica, inflamación anal, dispepsia, proctitis, dolor gastrointestinal, estreñimiento	Muy frecuentes Estomatitis/mucositis, náuseas Frecuentes Disfagia, diarrea, vómitos, dolor abdominal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por veno-oclusión, hepatomegalia, hepatotoxicidad	Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por veno-oclusión

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes Prurito</p> <p>Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, exantema, eritema, dolor cutáneo, hiperpigmentación de la piel^b, alopecia</p> <p>Frecuencia no conocida Úlcera de la piel, eritema multiforme, urticaria, dermatitis ampollosa, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis del pañal^a</p>	<p>Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, eritema</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuencia no conocida Dolor en las extremidades</p>	
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa</p>	<p>Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p>Frecuencia no conocida Eritema escrotal</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Pirexia^c</p> <p>Frecuencia no conocida Escalofríos, fatiga, dolor</p>	
Exploraciones complementarias	<p>Frecuentes Transaminasas (ALT/AST) elevadas, bilirrubina elevada</p> <p>Frecuencia no conocida GGT elevada</p>	<p>Frecuentes Bilirrubina elevada</p> <p>Poco frecuentes Transaminasas (ALT/AST) elevada</p> <p>Frecuencia no conocida GGT 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 88 pacientes pediátricos fue del 11,4 % (10/88) 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 (6/35 [17,1 %]) comparado con niños más pequeños (4/53 [7,5 %]).

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

Otros investigadores notificaron cinco casos de neoplasias malignas secundarias (síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda, sarcoma de Ewing) tras el tratamiento de acondicionamiento con treosulfano. Los cinco pacientes pediátricos recibieron un aloTPH para las inmunodeficiencias primarias (es decir, enfermedades con un mayor riesgo de neoplasias de por sí).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mediana de duración (percentiles de 25 %/75 %) de la neutropenia fue de 21 (16, 26) días en pacientes pediátricos con neoplasias malignas y de 24 (17, 26) 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 88 pacientes pediátricos. Una notificación de un ensayo iniciado por un investigador realizado en niños con inmunodeficiencias primarias incluye cuatro 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: 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. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Ninguno.

5.2 Incompatibilidades

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

5.3 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.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Trecondi 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.

Trecondi 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.

5.6 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.

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. 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)

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

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2019

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2020

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

10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Y CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS. USO HOSPITALARIO.

11. PRESENTACIÓN Y PVP(IVA)

TRECONDI 5 G POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, 1 vial, C.N. 730200, PVL notificado:
540,57 euros.