

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Treosulfano Tillomed 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 8 g/m<sup>2</sup> en pacientes no tratados previamente con quimioterapia.

Se recomienda reducir la dosis a 6 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup> en el caso de monoterapia y a 3 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### *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 Tillomed 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.

### **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 por completo 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 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.

### *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 lo 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.

## **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**

### Embarazo y lactancia

No hay datos disponibles sobre el uso del treosulfano en mujeres embarazadas y se desconoce si el treosulfano se excreta en la leche materna.

Este medicamento no debe usarse durante el embarazo o en madres lactantes, a menos que el médico lo considere absolutamente necesario. Si la paciente queda embarazada durante o después del tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto.

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

### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de treosulfano sobre la fertilidad masculina y femenina.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del 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, 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).

<b>Sistema de clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> Infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas) <i>Muy raras:</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 linfático	<i>Muy frecuentes:</i> Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia) <i>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, neumonía

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuente:</i> Vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuente:</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)

#### 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.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Alquilulfonatos, 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/m<sup>2</sup>) combinado con treosulfano (5 g/m<sup>2</sup>; régimen PT) o con ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup>; 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/m<sup>2</sup>, 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-diepoixibutano.

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/m<sup>2</sup>) 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:*

2 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.

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Treosulfano Tillomed 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 Tillomed.

*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 Tillomed*

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 Tillomed debe ser retirado cuidadosamente de la superficie interna de la botella 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 la botella 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 la botella de Treosulfano Tillomed boca abajo. Girar todo el sistema para permitir que el agua entre en la botella inferior mientras se agita suavemente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.  
C/Faraday 7  
28049 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Mayo 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2017