



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:** DI-2021-9583-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 29 de Diciembre de 2021

**Referencia:** 1-0047-2001-000434-21-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000434-21-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VARIFARMA S.A. en representación de ADIENNE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 03/09/2021 16:31:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2021-62149530.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TEPADINA y nombre/s genérico/s TIOTEPA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. , representante del laboratorio ADIENNE S.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 17/08/2021 08:31:57.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ADIENNE S.A. representada por LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000434-21-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.12.29 12:31:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.29 12:31:43 -03:00

Información para el paciente

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 mg y 100 mg**

**Polvo para concentrado para solución para perfusión**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

- 1. Qué es TEPADINA y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TEPADINA**
- 3. Cómo usar TEPADINA**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de TEPADINA**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

**1. Qué es TEPADINA y para qué se utiliza**

TEPADINA contiene tiotepa como principio activo, un medicamento que pertenece al grupo de los alquilantes.

TEPADINA se utiliza para preparar al paciente para un trasplante de médula ósea. Actúa destruyendo las células de la médula ósea. De esta forma puede recibir un trasplante de nuevas células de la médula ósea (células madre hematopoyéticas), que a su vez permiten al organismo producir células sanguíneas sanas.

TEPADINA puede utilizarse en adultos, niños y adolescentes.

Firmado digitalmente por: GOSIS  
Silvina Ana



## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TEPADINA

### No use TEPADINA:

- Si es alérgico a la tiotepa,
- Si está embarazada o cree que puede estarlo,
- Si está dando el pecho,
- Si va a recibir la vacuna contra la fiebre amarilla con vacunas de virus vivos y bacterianas.

### Advertencias y precauciones

Informe a su médico si tiene:

- Problemas de hígado o riñón,
- Problemas de corazón o de pulmones,
- Convulsiones/crisis epilépticas o las ha tenido en el pasado (si se ha tratado con fenitoína o fosfenitoína).

Puesto que TEPADINA destruye las células de médula ósea responsables de producir células sanguíneas, tendrá que hacerse análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para verificar sus recuentos de células.

Para la prevención y el tratamiento de infecciones, le suministrarán antiinfecciosos.

TEPADINA puede causar otro tipo de cáncer en el futuro. Su médico le explicará este tipo de riesgo.

### Uso de TEPADINA con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo antes de recibir TEPADINA. No debe usar TEPADINA durante el embarazo.

Tanto mujeres como varones que usen TEPADINA deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Los hombres no deben engendrar ningún hijo durante el tratamiento con TEPADINA ni durante el año posterior a la finalización del mismo.

Se ignora si este medicamento se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con TEPADINA.

TEPADINA puede afectar a la fertilidad masculina y femenina. Los pacientes varones deberán buscar asesoramiento sobre la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento.

### Conducción y uso de máquinas

Es probable que algunas reacciones adversas de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni use máquinas si se ve afectado.

### **3. Cómo usar TEPADINA**

El médico calculará la dosis en función de su superficie o peso corporal y su enfermedad.

#### **Cómo se administra TEPADINA**

- TEPADINA tiene que ser administrada por un profesional sanitario cualificado mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena) tras la dilución de cada vial. Cada perfusión dura 2-4 horas.

#### **Frecuencia de administración**

- Recibirá las perfusiones cada 12 o 24 horas. El tratamiento puede durar hasta 5 días. La frecuencia de administración y la duración del tratamiento dependerán de su enfermedad.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, TEPADINA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos secundarios más graves del tratamiento con TEPADINA o del procedimiento del trasplante son:

- descenso de los recuentos de células sanguíneas circulantes (efecto esperado del medicamento como preparación para su trasplante)
- infección
- problemas hepáticos, como oclusión de una vena hepática
- ataque del injerto contra su organismo (enfermedad de injerto contra huésped)
- complicaciones respiratorias

Su médico le vigilará los recuentos de células sanguíneas y las enzimas hepáticas periódicamente para detectar y tratar estos acontecimientos.

Los efectos adversos de la TEPADINA se producen con determinadas frecuencias, que se definen a continuación:

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- una mayor predisposición a las infecciones
- inflamación generalizada (septicemia)
- disminución del recuento de leucocitos, plaquetas y eritrocitos (anemia)

- ataque de las células trasplantadas contra su organismo (enfermedad del injerto contra el huésped)
- mareo, cefalea, visión borrosa
- temblores incontrolados del cuerpo (convulsiones)
- sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento (parestesia)
- pérdida parcial de la movilidad
- paro cardíaco
- náuseas, vómitos, diarrea
- inflamación de la mucosa oral (mucositis)
- irritación de estómago, esófago, intestino
- inflamación del colon
- anorexia, pérdida del apetito
- elevación de la glucosa en sangre
- exantema, prurito, descamación
- alteración del color de la piel (no debe confundirse con ictericia - ver más adelante)
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- caída del cabello
- dolor de espalda y abdominal
- dolor muscular y articular
- actividad eléctrica anómala en el corazón (arritmia)
- inflamación del tejido pulmonar
- aumento de tamaño del hígado
- función alterada de algunos órganos
- oclusión de una vena hepática (enfermedad veno-oclusiva, EVO)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- deterioro de la audición
- oclusión linfática
- presión arterial alta
- aumento del tamaño del hígado, elevación de enzimas renales y digestivas
- valores anormales de electrolitos en sangre
- aumento de peso
- fiebre, debilidad general, escalofríos
- hemorragia (sangrado)
- hemorragia nasal
- hinchazón general debido a retención de líquidos (edema)
- dolor o inflamación en el punto de inyección
- infección del ojo (conjuntivitis)
- disminución del recuento de espermatozoides
- sangrado vaginal
- ausencia de períodos menstruales (amenorrea)
- pérdida de memoria
- retraso en el aumento de peso y talla

- problemas de vejiga
- producción insuficiente de testosterona
- producción insuficiente de hormonas tiroideas
- escasa actividad de la hipófisis
- estado de confusión

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- ansiedad, confusión
- dilatación anormal de una de las arterias en el cerebro (aneurisma intracraneal)
- elevación de la creatinina
- reacciones alérgicas
- oclusión de un vaso sanguíneo (embolia)
- alteración del ritmo cardíaco
- insuficiencia cardíaca
- incapacidad cardiovascular
- deficiencia de oxígeno
- acumulación de líquidos en los pulmones (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- paro respiratorio
- sangre en la orina (hematuria) e insuficiencia renal moderada
- inflamación de la vejiga urinaria
- molestias al orinar y disminución de la producción de orina (disuria y oliguria)
- aumento de la cantidad de componentes de nitrógeno en sangre (elevación del BUN)
- cataratas
- insuficiencia hepática
- hemorragia cerebral
- tos
- estreñimiento y molestias gástricas
- obstrucción intestinal
- perforación de estómago
- cambios del tono muscular
- falta general de coordinación de los movimientos musculares
- hematomas asociados a un bajo recuento de plaquetas
- síntomas menopáusicos
- cáncer (segundas neoplasias principales)
- alteración de la función cerebral
- infertilidad masculina y femenina

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- inflamación y descamación de la piel (psoriasis eritrodérmica)
- delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación
- úlcera gastrointestinal

- inflamación del tejido muscular cardíaco (miocarditis)
- enfermedad cardíaca anormal (miocardiopatía)

**Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- aumento de la presión sanguínea en las arterias (vasos sanguíneos) de los pulmones (hipertensión arterial pulmonar)
- daño cutáneo grave (p. ej., lesiones graves, bullas, etc.) que puede afectar a la superficie corporal completa, lo que puede resultar incluso mortal
- daño en un componente del cerebro (la llamada materia blanca) que puede ser incluso potencialmente mortal (leucoencefalopatía).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**5. Conservación de TEPADINA**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice TEPADINA después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar refrigerado (2°C – 8°C). No congelar.

Tras su reconstitución, el medicamento se mantiene estable durante 8 horas cuando se conserva a 2°C - 8°C.

Tras su dilución, el medicamento se mantiene estable durante 24 horas cuando se conserva a 2°C - 8°C y durante 4 horas cuando se conserva a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

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.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de TEPADINA**

- El principio activo es la tiotepa. Un vial contiene 15 mg de tiotepa. Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

- El principio activo es la tiotepa. Un vial contiene 100 mg de tiotepa. Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

- TEPADINA no contiene ningún otro componente.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

TEPADINA es un polvo cristalino de color blanco que se suministra en un vial de vidrio que contiene 15 mg de tiotepa.

Cada caja contiene 1 vial.

TEPADINA es un polvo cristalino de color blanco que se suministra en un vial de vidrio que contiene 100 mg de tiotepa.

Cada caja contiene 1 vial.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Vía Appia Km 65,561

04013 Latina Scalo (LT)

Italia

Titular:

ADIENNE S.A.

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK)

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la

ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

Versión: 02/2021



CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TEPADINA**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**

**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Un vial de Tepadina contiene 15 mg de tiotepa.

Tras su reconstitución con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Un vial de Tepadina contiene 100 mg de tiotepa.

Tras su reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Clasificación ATC: L01AC01

**INDICACIONES**

TEPADINA está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:

- con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas;
- cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

La tiotepa es un citotóxico polifuncional relacionado química y farmacológicamente con la mostaza de nitrógeno. La acción radiomimética de la tiotepa se atribuye a la liberación de radicales de etileniminas que, como ocurre en el caso de la radioterapia, actúan sobre los puentes del ADN, por ejemplo, mediante alquilación de la guanina en N-7, rompiendo el enlace entre la base de purina y el azúcar y liberando guanina alquilada.

Seguridad y eficacia clínicas

El tratamiento de acondicionamiento tiene como objetivo la citorreducción y, en el mejor de los casos, la erradicación de la enfermedad. La toxicidad limitante de la dosis en el caso de la tiotepa es la ablación de médula ósea, que permite un aumento gradual significativo de la dosis con la perfusión de TCMH autólogo. En el TCMH alogénico, el

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana

Página 1 de 23





**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

tratamiento de acondicionamiento debe ser lo bastante inmunosupresor y mieloablativo para superar el rechazo del injerto contra el huésped. Debido a sus marcadas propiedades mieloablativas, la tiotepa potencia la inmunosupresión y la mieloablación en el receptor, lo que favorece la aceptación del injerto y compensa la pérdida de efectos del injerto contra la leucemia (ICL) relacionados con la EICH. Como alquilante, la tiotepa produce una inhibición más acusada del crecimiento de las células tumorales in vitro con el más pequeño aumento de la concentración del medicamento. Debido a su escasa toxicidad extramedular a pesar de aumentar gradualmente la dosis por encima de las dosis mielotóxicas, la tiotepa se ha utilizado desde hace décadas en combinación con otros fármacos quimioterápicos antes de un TCMH autólogo o alogénico.

A continuación se resumen los resultados de los ensayos clínicos publicados que respaldan la eficacia de la tiotepa:

*TCMH autólogo*

*Enfermedades hematológicas*

*Aceptación del injerto:* Se ha demostrado que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa son mieloablativos.

*Supervivencia sin enfermedad (SSE):* Se ha notificado una estimación de un 43% a los cinco años, lo que confirma que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH autólogo son estrategias terapéuticas eficaces para tratar a los pacientes con enfermedades hematológicas.

*Recidiva:* En todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa, se han notificado unas tasas de recidiva al cabo de más de 1 año del 60% o menos, un porcentaje considerado por los médicos como umbral para la demostración de eficacia. En algunos de los tratamientos de acondicionamiento evaluados, se han notificado también unas tasas de recidiva inferiores al 60% a los 5 años.

*Supervivencia global (SG):* La SG varió entre el 29% y el 87%, con un período de seguimiento de 22 a 63 meses.

*Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT):* Se han notificado valores de RRM que varían entre el 2,5% y el 29%. Los valores de MRT variaron entre el 0% y el 21% a 1 año, lo que confirma la seguridad del tratamiento de acondicionamiento que contiene tiotepa para el TCMH autólogo en pacientes adultos con enfermedades hematológicas.

*Tumores sólidos*

*Aceptación del injerto:* Se ha demostrado que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa son mieloablativos.

*Supervivencia sin enfermedad (SSE):* Los porcentajes notificados con períodos de seguimiento de más de 1 año de duración confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH autólogo son opciones eficaces para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos.

*Recidiva:* En todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa, se han comunicado unas tasas de recaída al cabo de más de 1 año del 60% o menos, un



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

porcentaje considerado por los médicos como umbral para la demostración de eficacia. En algunos casos, se han comunicado unas tasas de recidiva del 35% y el 45% a 5 años y 6 años, respectivamente.

Supervivencia global: La SG varió entre el 30% y el 87%, con un período de seguimiento de 11,7 a 87 meses.

Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT): Se han notificado valores de MRR que varían entre el 0% y el 2%. Los valores de MRT variaron entre el 0% y el 7,4%, lo que confirma la seguridad del tratamiento de acondicionamiento que contiene tiotepa para el TCMH autólogo en pacientes adultos con tumores sólidos.

#### *TCMH alogénico*

##### Enfermedades hematológicas

Aceptación del injerto: La aceptación del injerto se ha conseguido (del 92% al 100%) con todos los tratamientos de acondicionamiento descritos y en el plazo de tiempo previsto. Por lo tanto, se puede concluir que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa son mieloablativos.

EICH (enfermedad del injerto contra el huésped): todos los tratamientos de acondicionamiento evaluados consiguieron una baja incidencia de EICH aguda de grado III-IV (del 4% al 24%).

Supervivencia sin enfermedad (SSE): Los porcentajes notificados con períodos de seguimiento de más de un año y hasta 5 años confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH alogénico son opciones eficaces en el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas.

Recidiva: Con todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa, se han comunicado unas tasas de recidiva al cabo de más de 1 año del 40% o menos, un porcentaje considerado por los médicos como umbral para la demostración de eficacia. En algunos casos se han comunicado unas tasas de recidiva del 40% a 5 años y a 10 años.

Supervivencia global: La SG varió entre el 31% y el 81%, con un período de seguimiento de 7,3 a 120 meses.

Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT): se han notificado valores bajos, lo que confirma la seguridad de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa para TCMH alogénicos en pacientes adultos con enfermedades hematológicas.

#### Población pediátrica

##### *TCMH autólogo*

##### Tumores sólidos

Aceptación del injerto: Se ha logrado con todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa descritos.

Supervivencia sin enfermedad (SSE): Con un seguimiento de 36 a 57 meses, la SSE varió entre el 46% y el 70% en los estudios publicados. Teniendo en cuenta que todos



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

los pacientes recibieron tratamiento para tumores sólidos de alto riesgo, los resultados de SSE confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH son estrategias terapéuticas eficaces para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos.

Recidiva: En todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa descritos, las tasas de recidiva a los 12-57 meses variaron entre el 33% y el 57%. Teniendo en cuenta que todos los pacientes sufren recidivas o tumores sólidos de pronóstico sombrío, estas tasas indican la eficacia de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa.

Supervivencia global (SG): La SG varió entre el 17% y el 84%, con un período de seguimiento de 12,3 a 99,6 meses.

Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT): Se han notificado valores de MRR que varían entre el 0% y el 26,7%. Los valores de MRT variaron entre el 0% y el 18%, lo que confirma la seguridad de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa para el TCMH autólogo en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

#### *TCMH alogénico*

##### Enfermedades hematológicas

Aceptación del injerto: Se ha logrado con todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa evaluados, con una tasa de éxito que varía entre el 96% y el 100%. La recuperación hematológica se produce en el plazo previsto.

Supervivencia sin enfermedad (SSE): Se han comunicado unos porcentajes que varían entre el 40% y el 75%, con un seguimiento a más de 1 año. Los resultados de la SSE confirman que el tratamiento de acondicionamiento que contiene tiotepa después de un TCMH alogénico es una estrategia terapéutica eficaz para los pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas.

Recidiva: Con todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa descritos, la tasa de recidiva varió entre el 15% y el 44%. Estos datos respaldan la eficacia de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa en todas las enfermedades hematológicas.

Supervivencia global (SG): La SG varió entre el 50% y el 100%, con un período de seguimiento de 9,4 a 121 meses.

Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT): Se han notificado valores de MRR que varían entre el 0% y el 2,5%. Los valores de MRT variaron entre el 0% y el 30%, lo que confirma la seguridad de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa para el TCMH alogénico en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

La tiotepa se absorbe de manera poco fiable del tubo digestivo: la inestabilidad ácida no permite la administración de tiotepa por vía oral.

### Distribución

La tiotepa es un compuesto sumamente lipofílico. Después de su administración por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas del principio activo responden a un modelo de dos compartimentos con una rápida fase de distribución. El volumen de distribución de la tiotepa es grande y parece variar entre 40,8 l/m<sup>2</sup> y 75 l/m<sup>2</sup>, lo que indica su distribución en el agua corporal total. El volumen de distribución aparente de la tiotepa parece independiente de la dosis administrada. La fracción no unida a proteínas plasmáticas es del 70-90%. Se ha comunicado una unión insignificante de la tiotepa a gammaglobulinas y una unión mínima a albúmina (10-30%).

Tras su administración por vía intravenosa, la exposición al medicamento del LCR es casi equivalente a la conseguida en el plasma; el cociente medio del AUC de la tiotepa en el LCR y en el plasma es de 0,93. Las concentraciones en el LCR y en el plasma de la TEPA, el primer metabolito activo descrito de la tiotepa, sobrepasan las concentraciones del compuesto original.

### Biotransformación

La tiotepa experimenta un metabolismo hepático rápido y extenso y se pueden detectar sus metabolitos en la orina una hora después de su perfusión. Los metabolitos son principios activos alquilantes, pero el papel que desempeñan en la actividad antitumoral de la tiotepa no se ha esclarecido todavía. La tiotepa experimenta desulfuración oxidativa por medio de las familias de isoenzimas CYP2B y CYP3A del citocromo P450 para producir el metabolito principal y activo, la TEPA (trietilnefosforamida). La cantidad total excretada de tiotepa y de sus metabolitos identificados representa entre el 54 y el 100% de la actividad total alquilante, lo que indica la presencia de otros metabolitos alquilantes. Durante la conversión de los conjugados de GSH a los conjugados de N-acetilcisteína, se forman conjugados de GSH, cisteinilglicina y cisteína. Estos metabolitos no se detectan en la orina y, en el caso de que se formen, probablemente se excreten en la bilis o como metabolitos intermedios que se convierten rápidamente a tiotepa-mercapturato.

### Eliminación

El aclaramiento total de la tiotepa varió entre 11,4 y 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. La semivida de eliminación varió entre 1,5 y 4,1 horas. Todos los metabolitos identificados, la TEPA, la monoclorotepa y la tiotepa-mercapturato, se excretan en la orina. La excreción de tiotepa y TEPA en la orina es prácticamente completa después de 6 y 8 horas, respectivamente. La recuperación urinaria media de tiotepa y sus metabolitos es del 0,5% para el medicamento inalterado y la monoclorotepa y del 11% para la TEPA y la tiotepa-mercapturato.

### Linealidad/No linealidad

No hay datos que indiquen claramente una saturación de los mecanismos de aclaramiento metabólico con dosis altas de tiotepa.



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

### *Poblaciones especiales*

#### Población pediátrica

La farmacocinética de tiotepa en dosis altas en niños de 2 a 12 años de edad no parece variar con respecto a la descrita en niños tratados con  $75 \text{ mg/m}^2$  o en adultos tratados con dosis similares.

#### Insuficiencia renal

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal en la eliminación de tiotepa.

#### Insuficiencia hepática

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia hepática en el metabolismo y la eliminación de tiotepa.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios convencionales de la toxicidad con la administración de dosis únicas y repetidas.

Se ha demostrado que la tiotepa es genotóxica in vitro e in vivo, y carcinogénica en ratones y ratas.

Se ha demostrado que la tiotepa afecta a la fertilidad e interfiere con la espermatogénesis en ratones macho, además de alterar la función ovárica en ratones hembra. Se ha demostrado también que es teratógena en ratones y ratas, y letal para el feto en conejos. Estos efectos se observaron con dosis más bajas que las utilizadas en seres humanos.

### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:**

La administración de TEPADINA debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

### **Posología**

TEPADINA se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

La posología recomendada de TEPADINA en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

#### Adultos

##### *TCMH AUTÓLOGO*

#### Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre  $125 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  ( $3,38 \text{ mg/kg/día}$ ) y  $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  ( $8,10 \text{ mg/kg/día}$ ) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de  $900 \text{ mg/m}^2$  ( $24,32 \text{ mg/kg}$ ), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.





**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

**LINFOMA**

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m<sup>2</sup>/día (3,38 mg/kg/día) y 300 mg/m<sup>2</sup>/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

La dosis recomendada es de 185 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**MIELOMA MÚLTIPLE**

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m<sup>2</sup>/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**Tumores sólidos**

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m<sup>2</sup>/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**CÁNCER DE MAMA**

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m<sup>2</sup>/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**TUMORES DEL SNC**

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m<sup>2</sup>/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 ó 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN*****CÁNCER DE OVARIO***

La dosis recomendada es de 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***TUMORES DE CÉLULAS MADRE***

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m<sup>2</sup>/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***TCMH ALOGÉNICO******Enfermedades hematológicas***

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m<sup>2</sup>/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***LINFOMA***

La dosis recomendada es de 370 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***MIELOMA MÚLTIPLE***

La dosis recomendada es de 185 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***LEUCEMIA***

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m<sup>2</sup>/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 o 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

***TALASEMIA***

La dosis recomendada es de 370 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

acumulada máxima de 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

*TCMH AUTÓLOGO*

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m<sup>2</sup>/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m<sup>2</sup>/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

*TUMORES DEL SNC*

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m<sup>2</sup>/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

*TCMH ALOGÉNICO*

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

*LEUCEMIA*

La dosis recomendada es de 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

*TALASEMIA*

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m<sup>2</sup>/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

*CITOPENIA REFRACTARIA*



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

La dosis recomendada es de 125 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**ENFERMEDADES GENÉTICAS**

La dosis recomendada es de 125 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**ANEMIA FALCIFORME**

La dosis recomendada es de 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

**Poblaciones especiales*****Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

***Insuficiencia hepática***

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Pacientes de edad avanzada**

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

**Forma de administración**

TEPADINA debe ser administrada por un profesional sanitario con experiencia, mediante perfusión intravenosa de 2 a 4 horas de duración a través de un catéter venoso central.

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Cada vial tiene que reconstituirse con 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) o 10 ml (TEPADINA 100 mg) de agua estéril para preparaciones inyectables. El volumen total de viales reconstituídos para administrarse debe diluirse después con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de su administración (1 000 ml si la dosis es superior a 500 mg). En los niños, si la dosis es inferior a 250 mg, puede utilizarse un volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final de TEPADINA de entre 0,5 y 1 mg/ml. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y posterior dilución antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

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

Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos de leucocitos y plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el período de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática (ver Reacciones adversas).

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardíaca en pacientes tratados con tiotepa.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades renales y debe considerarse la vigilancia periódica de la función renal durante el tratamiento con tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida) (ver Reacciones adversas).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. TEPADINA debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con

Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35% y un 70%. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. TEPADINA debe administrarse una vez finalizada cualquier infusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

#### Interacción común a todos los citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del CIN (cociente internacional normalizado).

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes varones no deben engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

No existen datos sobre el uso de tiotepa durante el embarazo. En los estudios preclínicos se ha demostrado que la tiotepa, como la mayoría de los compuestos alquilantes, causa letalidad embriofetal y teratogenicidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Por consiguiente, la tiotepa está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la tiotepa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas y a su posible toxicidad para los recién nacidos/ niños lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con tiotepa.

Fertilidad

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede afectar a la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

La influencia de TEPADINA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Es probable que algunos efectos adversos de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a estas funciones.

#### **Incompatibilidades**



TEPADINA es inestable en medio ácido.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

### Preparación de TEPADINA

Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical.

Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de TEPADINA para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

### Reconstitución de TEPADINA 15 mg

TEPADINA debe reconstituirse con 1,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Con una jeringa equipada con una aguja, se extraerán en condiciones asépticas 1,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Se inyectará el contenido de la jeringa en el vial a través del tapón de caucho.

Se retirará la jeringa y la aguja y se mezclará manualmente mediante inversión repetida del vial.

Sólo se usarán soluciones incoloras transparentes, sin partículas. Las soluciones reconstituidas pueden mostrar ocasionalmente opalescencia; todavía tales soluciones pueden ser administradas.

### Reconstitución de TEPADINA 100 mg

TEPADINA debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Con una jeringa equipada con una aguja, se extraerán en condiciones asépticas 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Se inyectará el contenido de la jeringa en el vial a través del tapón de caucho.

Se retirará la jeringa y la aguja y se mezclará manualmente mediante inversión repetida del vial.

Solo se usarán soluciones incoloras transparentes, sin partículas. Las soluciones reconstituidas pueden mostrar ocasionalmente opalescencia; dichas soluciones pueden seguir administrándose.

### Dilución adicional en la bolsa de perfusión



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

La solución reconstituida es hipotónica y tiene que diluirse antes de su administración con 500 ml de solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para inyectables (1000 ml si la dosis es superior a 500 mg) o con un volumen apropiado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración de TEPADINA de entre 0,5 y 1 mg/ml.

#### Administración

TEPADINA para solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración. Deben desecharse las soluciones que contengan precipitados.

Antes y después de cada perfusión, el catéter permanente se debe lavar con aproximadamente 5 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

La solución para perfusión debe administrarse en pacientes mediante un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea de 0,2 µm. El filtrado no altera la potencia de la solución.

#### Eliminación

TEPADINA es para un solo uso.

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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de ensayos clínicos. En esos estudios, un total de 6588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH agudos y EICH crónicos, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

#### *Leucoencefalopatía*

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Tabla de reacciones adversas
Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del shock tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	Hipersensibilidad		
Trastornos endócrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito			



**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

	Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Otoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Esofagitis Vómitos Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Enteritis Colitis	Estreñimiento Perforación digestiva Íleo	Úlcera digestiva	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática Hepatomegalia Ictericia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

				casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Mialgia Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	Disuria Oliguria Insuficiencia renal Cistitis Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Azoospermia Amenorrea Hemorragia vaginal	Síntomas menopáusicos Infertilidad femenina Infertilidad masculina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia Escalofríos Edema generalizado Inflamación en el punto de inyección Dolor en el punto de inyección Inflamación de las mucosas	Fallo multiorgánico Dolor		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Aumento de la amilasa en sangre	Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la urea en sangre Elevación de las gamma-glutamilttransferasas		

**TEPADINA®**
**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
 POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa		
--	--	---	--	--

**Población pediátrica**

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped		
Trastornos endócrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado	



**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

		general del paciente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Paro respiratorio	Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática	Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación		Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento		
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la vejiga	Insuficiencia renal	



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG  
POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

		Cistitis hemorrágica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Inflamación de las mucosas Dolor Fallo multiorgánico		
Exploraciones complementarias	Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Elevación de la creatinina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina	

**SOBREDOSIS**

No hay ninguna experiencia de sobredosis de tiotepa. Las reacciones adversas más importantes que se prevén en caso de sobredosis son la mieloablación y la pancitopenia. No existe ningún antídoto conocido para la tiotepa. Cuando esté clínicamente indicado, se debe vigilar estrechamente la situación hematológica y adoptar medidas de apoyo enérgicas.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777  
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

**CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO**

Vial sin abrir

Conservar y transportar refrigerado (2°C - 8°C).  
No congelar.

Después de la reconstitución



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 15 MG Y TIOTEPA 100 MG**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso después de la reconstitución durante 8 horas cuando se conserva a 2°C - 8°C.

#### Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física tras la dilución durante 24 horas cuando se conserva a 2°C - 8°C y durante 4 horas cuando se conserva a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de diluirlo. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían ir más allá de las condiciones mencionadas antes cuando la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **PRESENTACIÓN**

Tepadina se suministra como 15 mg y 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión en envases conteniendo un vial.

Tepadina tiene que ser reconstituida y diluida antes de su administración.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.**

Elaborado en  
BSP Pharmaceutical S.p.A.  
Via Appia Km 65,651  
04013 Latina Scalo (LT)  
Italia

Titular:  
ADIENNE S.A.

Representante en Argentina:

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


Fecha última revisión:06/2016



CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 15 mg</b> <b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b></p>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**TEPADINA**

**Tiotepa 15 mg**

**Polvo para concentrado para solución para perfusión**

**Uso Intravenoso**

Leer el prospecto antes de usar.

**Titular:** ADIENNE S.A.

**Representante en Argentina:** Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

E.M.A.M.S.- Cert. N°

Lote:

Vencimiento:

Rev. Abril 2021




CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 100 mg</b></p> <p><b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b></p>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**TEPADINA**

**Tiotepa 100 mg**

**Polvo para concentrado para solución para perfusión**

**Uso Intravenoso**

Leer el prospecto antes de usar.

**Titular:** ADIENNE S.A.

**Representante en Argentina:** Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

E.M.A.M.S.- Cert. N°

Lote:

Vencimiento:

Rev. Abril 2021




CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana



 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>TEPADINA</b>  <b>Tiotepa 15 mg</b> <b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b>	

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**TEPADINA**

Tiotepa 15 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 Frasco ampolla

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía de administración intravenosa, después de la reconstitución y dilución.

Citotóxico.

Un frasco ampolla contiene 15 mg de tiotepa. Tras su reconstitución con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada ml de solución contiene 10 mg de tiotepa.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Conservar y transportar refrigerado (2°C - 8°C). No congelar.

Después de la reconstitución, utilizar dentro de las 8 horas siguientes a su conservación en heladera.

Después de la dilución, usar dentro de las 24 horas cuando se almacena en un refrigerador.

**Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.**


**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Elaborado por:  
BSP Pharmaceuticals S.p.A.  
Vía Appia Km 65,561  
04013 Latina Scalo (LT)  
Italia

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 15 mg</b> <b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b></p>	

**Titular:** ADIENNE S.A.

**Representante en Argentina:** Laboratorio Varifarma S.A.  
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.


Rev. Abril 2021



CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>TEPADINA</b> <b>Tiotepa 100 mg</b> <b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b>	

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**TEPADINA**

Tiotepa 100 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 Frasco ampolla

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía de administración intravenosa, después de la reconstitución y dilución.

Citotóxico.

Un frasco ampolla contiene 100 mg de tiotepa. Tras su reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada ml de solución contiene 10 mg de tiotepa.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Conservar y transportar refrigerado (2°C - 8°C). No congelar.

Después de la reconstitución, utilizar dentro de las 8 horas siguientes a su conservación en heladera.

Después de la dilución, usar dentro de las 24 horas cuando se almacena en un refrigerador.

**Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.**


**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Elaborado por:  
BSP Pharmaceuticals S.p.A.  
Vía Appia Km 65,561  
04013 Latina Scalo (LT)  
Italia

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 100 mg</b> <b>Polvo para concentrado para solución para perfusión</b></p>	

**Titular:** ADIENNE S.A.

**Representante en Argentina:** Laboratorio Varifarma S.A.  
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

Rev. Abril 2021



CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

6 de enero de 2022

**DISPOSICIÓN N° 9583**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59579**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000434-21-2**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
TIOTEPA 15 mg - POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	668697
TIOTEPA 100 mg - POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	668700



**BARLARO Claudia Alicia**  
CUIL 27142711139



Buenos Aires, 06 DE ENERO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 9583**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59579**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: ADIENNE S.A.

Representante en el país: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TEPADINA 100 MG

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTEPA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

## PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

TIOTEPA 100 mg
----------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

SIN EXCIPIENTE
----------------

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 100 MG DE TEPADINA.

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR Y TRANSPORTAR EN SU ENVASE ORIGINAL ENTRE 2ºC - 8ºC. NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación, desde: 2º C - 8º C Hasta: 8º C

Otras condiciones de conservación: CADA VIAL TIENE QUE RECONSTITUIRSE CON 10 ML (TEPADINA 100 MG) DE AGUA ESTÉRIL PARA PREPARACIONES INYECTABLES. EL VOLUMEN TOTAL DE VIALES RECONSTITUIDOS PARA ADMINISTRARSE DEBE DILUIRSE DESPUÉS CON 500 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 MG/ML (0,9 %) ANTES DE SU

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

ADMINISTRACIÓN, 1000 ML SI LA DOSIS ES SUPERIOR A 500 MG. EN LOS NIÑOS, SI LA DOSIS ES INFERIOR A 250 MG, PUEDE UTILIZARSE UN VOLUMEN ADECUADO DE SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 MG/ML (0,9 %) PARA OBTENER UNA CONCENTRACIÓN FINAL DE TEPADINA DE ENTRE 0,5 Y 1 MG/ML. TRAS LA DILUCIÓN SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE 24 HORAS CUANDO SE CONSERVA A 2°C - 8°C Y DURANTE 4 HORAS CUANDO SE CONSERVA A 25°C.

DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL MEDICAMENTO DEBE USARSE INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE DILUIRLO. SI NO SE UTILIZA DE INMEDIATO, EL USUARIO SERÁ RESPONSABLE DE LOS PERÍODOS Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN DURANTE EL USO QUE, NORMALMENTE, NO DEBERÍAN IR MÁS ALLÁ DE LAS CONDICIONES MENCIONADAS ANTES CUANDO LA DILUCIÓN SE HAYA REALIZADO EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AC01

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: TEPADINA está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos: • con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas; • cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.	VIA APPIA KM 65,561	LATINA SCALO (LT)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.	VIA APPIA KM 65,561	LATINA SCALO (LT)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CIT S.R.L.	VIA PRIMO VILLA 17	BURAGO DI MOLGORA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: TEPADINA 15 MG

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTEPA

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
TIOTEPA 15 mg

<b>Excipiente (s)</b>
SIN EXCIPIENTE

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 15 MG DE TEPADINA.

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR Y TRANSPORTAR EN SU ENVASE ORIGINAL ENTRE 2ºC - 8ºC - NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación, desde: 2º C - 8º C Hasta: 8º C

Otras condiciones de conservación: CADA VIAL TIENE QUE RECONSTITUIRSE CON 1,5 ML (TEPADINA 15 MG) DE AGUA ESTÉRIL PARA PREPARACIONES INYECTABLES. EL VOLUMEN TOTAL DE VIALES RECONSTITUIDOS PARA ADMINISTRARSE DEBE DILUIRSE DESPUÉS CON 500 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 MG/ML (0,9 %) ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN, 1000 ML SI LA DOSIS ES SUPERIOR A 500 MG. EN LOS NIÑOS, SI LA DOSIS ES INFERIOR A 250 MG, PUEDE UTILIZARSE UN VOLUMEN

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

ADECUADO DE SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 MG/ML (0,9 %) PARA OBTENER UNA CONCENTRACIÓN FINAL DE TEPADINA DE ENTRE 0,5 Y 1 MG/ML. TRAS LA DILUCIÓN SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE 24 HORAS CUANDO SE CONSERVA A 2°C - 8°C Y DURANTE 4 HORAS CUANDO SE CONSERVA A 25°C.

DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL MEDICAMENTO DEBE USARSE INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE DILUIRLO. SI NO SE UTILIZA DE INMEDIATO, EL USUARIO SERÁ RESPONSABLE DE LOS PERÍODOS Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN DURANTE EL USO QUE, NORMALMENTE, NO DEBERÍAN IR MÁS ALLÁ DE LAS CONDICIONES MENCIONADAS ANTES CUANDO LA DILUCIÓN SE HAYA REALIZADO EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AC01

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: TEPADINA está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos: • con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas; • cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.	VIA APPIA KM 65,561	LATINA SCALO (LT)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

##### b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.	VIA APPIA KM 65,561	LATINA SCALO (LT)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CIT S.R.L.	VIA PRIMO VILLA 17	BURAGO DI MOLGORA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000434-21-2



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA