



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-11252-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 18 de Diciembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2001-000598-23-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000598-23-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS JAYOR SRL 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 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 TIOSTATERA 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 LABORATORIOS JAYOR SRL .

ARTICULO 2º - Autorízase 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\_VERSION03.PDF / 0 - 14/11/2023 10:15:34, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 14/11/2023 10:15:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 11/09/2023 15:57:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 11/09/2023 15:57:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 11/09/2023 15:57:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 11/09/2023 15:57:26 .

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 y de control correspondiente.

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

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese 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°: 1-0047-2001-000598-23-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.12.18 17:57:11 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

**TIOSTATERA 100**

**TIOTEPA 100 mg**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Industria alemana

Venta bajo receta archivada

Contiene 1 vial

**Fórmula:** Cada vial contiene 100 mg de tiotepa.

Excipientes: no contiene.

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

**Condiciones de Conservación y Almacenamiento (de la solución reconstituida y diluida):**

Ver prospecto interno.

**Posología y Forma de Administración:** Ver prospecto interno

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° \_\_\_\_\_

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**LABORATORIOS JAYOR S.R.L**

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en Thymoorgan Pharmazie GmbH en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania.

Acondicionado en: HWI development GmbH en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, Alemania.

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por: BUZZO B. JAYOR S.R.L.  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:41:41



Firmado digitalmente por: anmat  
Luciano  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:32:32



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

**TIOSTATERA 15**

**TIOTEPA 15 mg**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Industria alemana

Venta bajo receta archivada

Contiene 1 vial

**Fórmula:** Cada vial contiene 15 mg de tiotepa.

Excipientes: no contiene.

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

**Condiciones de Conservación y Almacenamiento (de la solución reconstituida y diluida):**  
Ver prospecto interno.

**Posología y Forma de Administración:** Ver prospecto interno

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° \_\_\_\_\_

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**LABORATORIOS JAYOR S.R.L**

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en Thymoorgan Pharmazie GmbH en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania.

Acondicionado en: HWI development GmbH en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, Alemania.

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

MARTIN

Firmado digitalmente por: BUZZO B. JAYOR  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:41:40



Firmado digitalmente por: anmat  
Luciano  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:32:30





PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (etiqueta)

**TIOSTATERA 100**

**TIOTEPA 100 mg**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Industria alemana

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

1 vial

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

**Condiciones de Conservación y Almacenamiento (de la solución reconstituida y diluida):**  
Ver prospecto interno.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Laboratorios Jayor S.R.L

Firmado digitalmente por: BUZZO Bernardo  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:41:39



Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
: MARTIN  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:32:26





PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (etiqueta)

**TIOSTATERA 15**

**TIOTEPA 15 mg**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Industria alemana

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

1 vial

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

**Condiciones de Conservación y Almacenamiento (de la solución reconstituida y diluida):**  
Ver prospecto interno.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Laboratorios Jayor S.R.L

Firmado digitalmente por: BUZZO Bernardo  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:41:39



Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
anmat : MARTIN  
Fecha y hora: 11.09.2023 14:32:24



## PROYECTO DE PROSPECTO

**TIOSTATERA 15**

**TIOSTATERA 100**

**TIOTEPA 15 mg y 100 mg**

**Polvo para concentrado para solución para perfusión**

Vía Endovenosa

**INDUSTRIA ALEMANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de TIOSTATERA 15 contiene 15 mg de tiotepa.

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

Cada vial de TIOSTATERA 100 contiene 100 mg de tiotepa.

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

Excipientes: ninguno.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Código ATC: L01AC01

### INDICACIONES

Tiostatera 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.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### MECANISMO DE ACCION

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.

## **PROPIEDADES FARMACOCINETICAS**

### 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 compuestos 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 (trietilenefosforamida). 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-mercaptopuro.

### 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-mercaptopuro, 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-mercaptopuro.

### Linealidad/No linealidad

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

#### 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 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### **Interacciones medicamentosas**

##### Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y 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 o telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante 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 y 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. Tiostatara debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

### Interacción común a todos los medicamentos 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 INR (cociente internacional normalizado).

## **Incompatibilidades**

Tiostatara es inestable en medio ácido. Este medicamento no debe mezclarse con otros mencionados en la sección "forma de administración".

## **PROPIEDADES FARMACODINAMICAS**

### 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 tratamiento de acondicionamiento debe ser lo bastante inmunosupresor y mieloablativo para superar el rechazo del injerto por parte del 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 medicamentos quimioterápicos antes de un TCMH autólogo o alogénico.

A continuación, se resumen los resultados de los estudios 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 periodo 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 MRR 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 periodos 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 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 casos, se han notificado 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 periodo 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 periodos de seguimiento de más de 1 año y hasta 5 años confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH alogénico son opciones eficaces para el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas.

*Recidiva:* Con todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa, se han notificado 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 notificado también 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 periodo 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 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 autólogo 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 periodo 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 notificado 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 el tratamiento de 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 periodo 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 enfermedades hematológicas.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**

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

### Posología

Tiofostera 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 Tiofostera 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 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 medicamentos 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

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 medicamentos 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 medicamentos 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 medicamentos 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 medicamentos 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 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos 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.

## 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 GERMINALES

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 medicamentos 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 medicamentos 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 a 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos 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 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 medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1 050 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 medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1 050 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 medicamentos 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

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.

### *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 insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

### *Pacientes de edad avanzada*

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los estudios 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**

Tiostatera se usa por vía intravenosa. 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.

### Preparación de Tiostatera:

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 Tiostatera 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:

Cada vial de 15 mg de tiotepa tiene que reconstituirse con 1,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

Cada vial de 100 mg de tiotepa tiene que reconstituirse con 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 retirarán 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; todavía tales soluciones pueden ser administradas.

Dilución adicional en la bolsa de perfusión: La solución reconstituida es hipotónica y tiene que diluirse adicionalmente antes de su administración con solución fisiológica. El volumen total de viales reconstituidos para administrarse debe diluirse 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 pacientes pediátricos, 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 Tioastera de entre 0,5 y 1 mg/ml.

Administración: Tioastera 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 solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

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.

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.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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 diferenciales de leucocitos y de 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 periodo 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 insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente 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.

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).

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.

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

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

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 espermatozoides antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

### **Embarazo**

#### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción masculina y femenina**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos 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.

### **Embarazo**

No hay 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. Por consiguiente, la tiotepa está contraindicada durante el embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si tiotepa/metabolitos 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.

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

La influencia de Tiofotepa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Es probable que algunas reacciones adversas de tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a estas funciones.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de estudios clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos graves 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 aguda y EICH crónica, 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.

### **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 ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento		
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 endocrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito 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		Leuco-encefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardiacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardiaca	Miocardopatía 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 veno-oclusiva 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 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 la gamma-glutamyl-transferasa  Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre  Aumento de la aspartato-aminotransferasa		

### 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 ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento	
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 endocrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado general del paciente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leuco-encefalopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar  Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia.  Parada respiratoria	Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea  Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva 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 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-aminotransferasa Aumento de la alanina-aminotransferasa	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre  Aumento del cociente de tiempo de protrombina	
-------------------------------	---	--	--

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”

## **TOXICOLOGIA PRECLINICA**

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad.**

No se han realizado estudios convencionales de toxicidad a 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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:**

**Hospital de Pediatría** Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

**PRESENTACIONES:**

Estuche conteniendo 1 vial.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

Después de la reconstitución

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

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso tras la dilución durante 24 horas cuando se conserva a entre 2 °C y 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 periodos 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.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE USARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS JAYOR S.R.L**

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

**Elaborado en: Thymoorgan Pharmazie GmbH en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania.**

**Acondicionado en: HWI development GmbH. Straßburger Str. 77 - 77767 - Appenweier - Alemania**

**Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130.**

Fecha de Última revisión: junio 2023

Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

## **GUÍA DE PREPARACIÓN**

**Tiostatera 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Tiostatera 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**

### **TIOTEPA**

Lea esta guía antes de la preparación y administración de Tiostatera.

#### **1. PRESENTACIÓN**

##### Tiostatera 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Tiostatera se suministra como 15 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión.

##### Tiostatera 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Tiostatera se suministra como 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión.

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

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

##### Generalidades

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 Tiostatera 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.

##### Cálculo de la dosis de Tiostatera

Tiostatera se administra en distintas dosis y en combinación con otros medicamentos quimioterápicos a pacientes que van a recibir un trasplante convencional de células madre hematopoyéticas (TCMH) por presentar enfermedades hematológicas o tumores sólidos. La posología recomendada de Tiostatera en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

##### Posología en adultos

## TCMH AUTÓLOGO

### Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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 medicamentos 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

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 medicamentos 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 medicamentos 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 medicamentos 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 medicamentos 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 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos 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.

## 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 GERMINALES

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 medicamentos 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 medicamentos 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 a 2 días consecutivos antes de un

TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos 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 acumulada máxima de

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

### Posología en pacientes pediátricos

#### *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 medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1 050 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 medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1 050 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 medicamentos 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

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, administrada 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.

#### Reconstitución

##### Tiostatera 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Tiostatera debe reconstituirse con 1,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Con una jeringa provista de una aguja, extraer en condiciones asépticas 1,5 ml de agua estéril para inyectables.

##### Tiostatera 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Tiostatera debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Con una jeringa provista de una aguja, extraer en condiciones asépticas 10 ml de agua estéril para inyectables.

Inyectar el contenido de la jeringa en el vial perforando el tapón de caucho.

Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente mediante inversión repetida del vial.

Se usarán solo soluciones incoloras transparentes, sin partículas. Las soluciones reconstituidas pueden

mostrar ocasionalmente opalescencia; todavía tales soluciones pueden ser administradas.

##### Dilución adicional en la bolsa de perfusión

La solución reconstituida es hipotónica y tiene que diluirse adicionalmente antes de su administración con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml si la dosis es superior a 500 mg) o con un volumen apropiado de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final de Tiostatera de entre 0,5 y 1 mg/ml.

#### Administración

Tiostatera solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia

de partículas antes de la administración. Deben desecharse las soluciones que contengan precipitados.

La solución para perfusión debe administrarse en pacientes mediante un equipo de perfusión provisto de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  en línea. El filtrado no altera la potencia de la solución.

Tiostatera debe administrarse en condiciones asépticas mediante perfusión durante 2-4 horas a temperatura ambiente (25 °C aproximadamente) y en condiciones normales de iluminación.

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

#### Eliminación

Tiostatera 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.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**TIOSTATERA 15**

**TIOSTATERA 100**

**TIOTEPA 15 mg y 100 mg**

**Polvo para concentrado para solución para perfusión**

**INDUSTRIA ALEMANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

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

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

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

Tiostatera 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.

Tiostatera puede utilizarse en adultos, niños y adolescentes.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tiostatera**

**No use Tiostatera**

- si es alérgico a la tiotepa,
- si está embarazada o cree que podría estar embarazada,
- si está dando el pecho,

- si va a recibir la vacuna contra la fiebre amarilla, 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 Tiostatara 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.

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

### **Otros medicamentos y Tiostatara**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier

otro medicamento.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Informe a su médico si está embarazada o cree que podría estar embarazada antes de empezar a recibir

Tiostatara. No debe usar Tiostatara durante el embarazo.

Tanto mujeres como varones que usen Tiostatara deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Los varones no deben engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

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

Tiostatara puede afectar a la fertilidad masculina y femenina. Los pacientes varones deben buscar asesoramiento para la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es probable que algunos efectos adversos de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si nota esos efectos adversos, no conduzca ni utilice máquinas.

## **3. Cómo usar Tiostatara**

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

### **Cómo se administra Tiostatera**

Tiostatera 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos más graves del tratamiento con Tiostatera o del procedimiento del trasplante son:

- descenso de los recuentos de células sanguíneas circulantes (efecto esperado del medicamento como preparación para la perfusión de 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. Otros efectos adversos de Tiostatera, que se pueden producir con determinadas frecuencias, se enumeran 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

- parada cardíaca
- 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
- 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
- elevación de enzimas hepáticas, 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 periodos 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
- parada respiratoria
- 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
- 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)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

Tiostatera 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

- 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).

Tiostatera 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión



- 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).
- Tiostatara no contiene ningún otro componente.

Cada caja contiene 1 vial.

### **Conservación de Tiostatara**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de "CAD/EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Tras la reconstitución, el medicamento se mantiene estable durante 8 horas cuando se conserva a entre 2 °C y 8 °C.

Tras la dilución, el medicamento se mantiene estable durante 24 horas cuando se conserva a entre 2 °C y 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.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE USARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS JAYOR S.R.L**

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

**Elaborado en: Thymoorgan Pharmazie GmbH en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania.**

**Acondicionado en: HWI development GmbH. Straßburger Str. 77 - 77767 - Appenweier - Alemania**

**Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con Laboratorios Jayor S.R.L al teléfono (+54 11) 5353 2130.**

**“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”**

Fecha de Última revisión: junio 2023.

Disposición N° BUZZO—  
Aprobado por: Bernardette  
Firmado digitalmente por: Bernardette  
Fecha y hora: 14.11.2023 09:54:28

 LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
Firmado digitalmente por: MARTIN  
Luciano  
Fecha y hora: 14.11.2023 09:49:31

19 de diciembre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 11252**

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

**CERTIFICADO N° 60040**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000598-23-5**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
TIOTEPA 15 mg - POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	676242
TIOTEPA 100 mg - POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	676255



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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  
(C1087AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 19 DE DICIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 11252**

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

**CERTIFICADO N° 60040**

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: LABORATORIOS JAYOR SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7459

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TIOSTATERA 15

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTEPA

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o 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) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: VIAL CONTENIENDO 15 MG DE TIOTEPA LIOFILIZADO

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 18 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR Y TRANSPORTAR REFRIGERADO (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

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

Otras condiciones de conservación: DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN:

SE RECONSTITUYE CON AGUA PARA INYECTABLES. SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE EL USO TRAS LA RECONSTITUCIÓN DURANTE 8 HORAS CUANDO SE CONSERVA A ENTRE 2 °C Y 8 °C.

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

**TRAS LA DILUCIÓN**

SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE EL USO TRAS LA DILUCIÓN DURANTE 24 HORAS CUANDO SE CONSERVA A ENTRE 2 °C Y 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 PERIODOS 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: Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: TIOSTATERA 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
THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH	SCHIFFGRABEN 23	GOSLAR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH	SCHIFFGRABEN 23	GOSLAR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HWI DEVELOPMENT GMBH	STRASSBURGER STR.77	APPENWEIER	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS JAYOR S.R.L	DI-2019-7937-APN- ANMAT#MSYDS	CALLE 2 N°61, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: TIOSTATERA 100

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTEPA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA  
PERFUSIONFórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o  
porcentualTel. (+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>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) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: VIAL CONTENIENDO 100 MG DE TIOTEPA LIOFILIZADO

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR Y TRANSPORTAR REFRIGERADO (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

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

Otras condiciones de conservación: DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN:

SE RECONSTITUYE CON AGUA PARA INYECTABLES. SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE EL USO TRAS LA RECONSTITUCIÓN DURANTE 8 HORAS CUANDO SE CONSERVA A ENTRE 2 °C Y 8 °C.

**TRAS LA DILUCIÓN**

SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DURANTE EL USO TRAS LA DILUCIÓN DURANTE 24 HORAS CUANDO SE CONSERVA A ENTRE 2 °C Y 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 PERIODOS 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: Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: TIOSTATERA 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
THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH	SCHIFFGRABEN 23	GOSLAR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**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
THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH	SCHIFFGRABEN 23	GOSLAR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HWI DEVELOPMENT GMBH	STRASSBURGER STR.77	APPENWEIER	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS JAYOR S.R.L	DI-2019-7937-APN- ANMAT#MSYDS	CALLE 2 N°61, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000598-23-5



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



Ministerio de Salud  
Argentina



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