



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-9138-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 10 de Noviembre de 2022

**Referencia:** 1-0047-2001-000329-22-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000329-22-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos 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 TEPADINA 400 MG y nombre/s genérico/s TIOTEPA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., representante del laboratorio ADIENNE S.A.

ARTICULO 2º - 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\_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2022 11:18:28, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2022 11:18:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/09/2022 11:18:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2022 11:18:28.

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000329-22-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.11.10 16:47:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 400 mg</b></p> <p><b>Polvo y disolvente para solución para perfusión</b></p>	

### PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**TEPADINA® 400 mg**

**TIOTEPA 400 mg**

**Polvo y disolvente para solución para perfusión**

**Uso Intravenoso después de la reconstitución**

**Industria Italiana**

**Venta bajo receta archivada uso exclusivo profesional**

#### **CITOTÓXICO**

**Estuche conteniendo:** 1 bolsa de aluminio que a su vez contiene una bolsa plástica con 400 mg de Tiotepa y 400 ml de solvente.

#### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Una bolsa de Tepadina contiene 400 mg de Tiotepa polvo como principio activo y 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (equivalente a 3,6 g de cloruro de sodio y agua para inyectables cantidad suficiente para 400 ml) como solvente de reconstitución. Tras su reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de Tiotepa (1 mg/ml).

Leer el prospecto antes de usar para obtener más instrucciones y la dosis recomendada.

Active el sello y mezcle suavemente el polvo y el solvente.

Después de la reconstitución con el solvente, cada ml de solución contiene 1 mg de tiotepa.

**Después de la activación de la bolsa el producto debe usarse inmediatamente.**

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

**Mantener la bolsa en la envoltura de aluminio con el fin de proteger de la activación.**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Cualquier resto del producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requisitos locales.

**Titular:** ADIENNE S.A.

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

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

E.M.A.M.S.- Cert. N°

Lote:

Vencimiento:

CAS AIS Fernando Ariel

CUIL 20276857494

Rev. Agosto 2022



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana

**TEPADINA®**

**TIOTEPA 400 mg**

## **Polvo y disolvente para solución para perfusión**

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

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

### **Contenido del prospecto**

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

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

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

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

TEPADINA puede utilizarse en adultos, niños y adolescentes.

Firmado digitalmente por: GOSIS  
Silvina Ana

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

### **No use TEPADINA:**

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

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico si tiene:

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

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

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

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

### **Uso de TEPADINA con otros medicamentos**

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

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

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

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

Se 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 TEPADINA.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **TEPADINA contiene sodio**

Este medicamento contiene 1.418 mg (61,6 mmol) de sodio por bolsa, equivalente al 70,9% de la ingesta diaria máxima de sodio para adultos recomendada para un adulto.

### **3. Cómo usar TEPADINA**

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

#### **Cómo se administra TEPADINA**

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

#### **Frecuencia de administración**

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

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

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

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

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

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

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

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

- una mayor predisposición a las infecciones
- inflamación generalizada (septicemia)
- disminución del recuento de leucocitos, plaquetas y eritrocitos (anemia)
- ataque de las células trasplantadas contra su organismo (enfermedad del injerto contra el huésped)
- mareo, cefalea, visión borrosa
- temblores incontrolados del cuerpo (convulsiones)
- sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento (parestesia)
- pérdida parcial de la movilidad
- paro cardíaco
- náuseas, vómitos, diarrea
- inflamación de la mucosa oral (mucositis)
- irritación de estómago, esófago, intestino
- inflamación del colon
- anorexia, disminución 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
- aumento del tamaño del hígado, elevación de enzimas renales y digestivas
- valores anormales de electrolitos en sangre
- aumento de peso
- fiebre, debilidad general, escalofríos
- hemorragia (sangrado)
- hemorragia nasal
- hinchazón general debido a retención de líquidos (edema)
- dolor o inflamación en el punto de inyección
- infección del ojo (conjuntivitis)



- disminución del recuento de espermatozoides
- sangrado vaginal
- ausencia de períodos menstruales (amenorrea)
- pérdida de memoria
- retraso en el aumento de peso y talla
- problemas de vejiga
- producción insuficiente de testosterona
- producción insuficiente de hormonas tiroideas
- escasa actividad de la hipófisis
- estado de confusión

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

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

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

- inflamación y descamación de la piel (psoriasis eritrodérmica)
- delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación
- úlcera gastrointestinal
- inflamación del tejido muscular cardíaco (miocarditis)
- enfermedad cardíaca anormal (miocardiopatía)

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

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

**Comunicación de efectos adversos**

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

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

**5. Conservación de TEPADINA**

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

No utilice TEPADINA después de la fecha de vencimiento que aparece tras la abreviatura CAD en la caja, el envoltorio y la bolsa. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

Mantener la bolsa en el envoltorio de aluminio para evitar que se active.

Usar el producto de inmediato después de activar y reconstituir la bolsa.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de TEPADINA

- El principio activo es la tiotepa.

Una bolsa contiene 400 mg de tiotepa. Tras la reconstitución con el disolvente, cada ml de solución contiene 1 mg de tiotepa (1 mg/ml).

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

- Los otros componentes son cloruro sódico y agua para inyectables (ver sección 2 "TEPADINA contiene sodio").

### Aspecto del producto y contenido del envase

TEPADINA se suministra en una bolsa de dos cámaras con 400 mg de tiotepa y 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) inyectable en la otra cámara.

Después de reconstituirla, la bolsa contiene una solución transparente e incolora para perfusión.

Cada bolsa se encuentra dentro de un embalaje de aluminio.

Cada caja contiene 1 bolsa.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado por:

Nerpharma S.R.L.

Viale Pasteur 10 (loc. Nerviano)

20014 Milán

Italia

Titular: ADIENNE S.A.

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK)

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

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

ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

O llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

Versión: 08/2022



CASAIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TEPADINA**  
**TIOTEPA 400 MG**  
**POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada uso exclusivo profesional

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Una bolsa de Tepadina contiene 400 mg de Tiotepa polvo como principio activo y 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (equivalente a 3,6 g de cloruro de sodio y agua para inyectables cantidad suficiente para 400 ml) como solvente de reconstitución. Tras su reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de Tiotepa (1 mg/ml).

Una vez reconstituida, cada bolsa contiene 1.418 mg (61,6 mmol) de sodio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Clasificación ATC: L01AC01

**INDICACIONES**

TEPADINA está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

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

Seguridad y eficacia clínicas

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

Firmado digitalmente por:  
**GOSIS Silvina Ana**

Página 1 de 29

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

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

#### *TCMH autólogo*

##### Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

*Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT):* Se han notificado valores de 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 períodos de seguimiento de más de 1 año de duración confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH autólogo son opciones eficaces para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos.

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

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

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

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

#### *TCMH alogénico*

##### Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

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

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

#### Población pediátrica

##### *TCMH autólogo*

##### Tumores sólidos

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

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



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

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

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

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

#### *TCMH alogénico*

##### Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

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

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

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

### Distribución

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

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

### Biotransformación

La tiotepa experimenta un metabolismo hepático rápido y extenso y se pueden detectar sus metabolitos en la orina una hora después de su perfusión. Los metabolitos son principios activos alquilantes, pero el papel que desempeñan en la actividad antitumoral de la tiotepa no se ha esclarecido todavía. La tiotepa experimenta desulfuración oxidativa por medio de las familias de isoenzimas CYP2B y CYP3A del citocromo P450 para producir el metabolito principal y activo, la TEPA (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-mercapturato.

### Eliminación

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

### Linealidad/No linealidad

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

### 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.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

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

### **GUÍA DE PREPARACIÓN**

Leer esta guía antes de la preparación y administración de TEPADINA.

### Cálculo de la dosis de TEPADINA

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

En caso necesario, el ajuste de la dosis de TEPADINA se efectuará de acuerdo con la aplicación específica.

Si la dosis calculada necesaria es superior a 400 mg, pero inferior a un múltiplo de dicha cantidad, el usuario deberá añadir los mg requeridos de viales de TEPADINA por medio de un puerto exclusivo puerto luer) de TEPADINA 400 mg. (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto).

Si la dosis calculada necesaria es inferior a 400 mg, el usuario deberá retirar los mg excedentes de 1 mg/ml de solución reconstituída o colocar una bomba de perfusión con la cantidad de producto médico que se deba administrar en ml.

### 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 fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

#### *LINFOMA*

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

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

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

#### *MIELOMA MÚLTIPLE*

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

#### *Tumores sólidos*

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

#### *CÁNCER DE MAMA*

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

#### *TUMORES DEL SNC*

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

#### *CÁNCER DE OVARIO*

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

#### *TUMORES DE CÉLULAS MADRE*

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

#### *TCMH ALOGÉNICO*

##### Enfermedades hematológicas

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

#### *LINFOMA*

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

### *MIELOMA MÚLTIPLE*

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

### *LEUCEMIA*

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

### *TALASEMIA*

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

### Población pediátrica

#### *TCMH AUTÓLOGO*

##### *Tumores sólidos*

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

#### *TUMORES DEL SNC*

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

#### *TCMH ALOGÉNICO*

##### *Enfermedades hematológicas*

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

### *LEUCEMIA*

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

### *TALASEMIA*

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

### *CITOPENIA REFRACTARIA*

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

### *ENFERMEDADES GENÉTICAS*

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

### *ANEMIA FALCIFORME*

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. No se

recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Activación de la bolsa y reconstitución

TEPADINA 400 mg se debe reconstituir con 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para inyección. La solución reconstituida final se obtiene tras romper el sello de la bolsa de dos cámaras y mezclar el contenido de ambas (polvo disolvente), hasta la completa disolución del polvo.

Tras la reconstitución con el disolvente, cada ml de solución contiene 1 mg de tiotepa. Solo se deben usar soluciones incoloras y sin partículas.

No utilice el medicamento si observa cualquier signo de deterioro.

#### Administración

TEPADINA 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 µm en línea. El filtrado no altera la potencia de la solución.

TEPADINA 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 con 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%).

#### **Forma de administración**

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

Solo debe sacarse la bolsa del envoltorio de aluminio en el momento inmediato a su utilización.

En caso necesario, el ajuste de la dosis de TEPADINA se efectuará de acuerdo con la aplicación específica.

Si la dosis calculada necesaria es superior a 400 mg, pero inferior a un múltiplo de dicha cantidad el usuario deberá añadir los mg requeridos de frascos ampollas de TEPADINA por medio de un puerto exclusivo de TEPADINA 400 mg.

Si la dosis calculada necesaria es inferior a 400 mg el usuario deberá retirar los mg excedentes de 1 mg/ml de solución reconstituida o colocar una bomba de perfusión con la cantidad de medicamento que se deba suministrar en ml.



Para obtener más instrucciones sobre la reconstitución previa a la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo.

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

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

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

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

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este medicamento contiene 1.418 mg (61,6 mmol) de sodio por bolsa, equivalente a 70,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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

#### **Interacciones específicas con tiotepa**

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

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

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

#### Contraindicación de uso concomitante

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

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

#### No se recomienda el uso concomitante con

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

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

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

#### Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

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

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

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

#### Interacción común a todos los citotóxicos

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

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

#### Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede afectar a la fertilidad masculina o femenina.

Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

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

### **Incompatibilidades**

TEPADINA es inestable en medio ácido.

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

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**Preparación de TEPADINA

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

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

Ajuste de la dosis calculado según la posología (ver Posología y forma de administración)

Para garantizar la dosis que se va a administrar, es posible que sea necesario ajustar la dosis añadiendo o retirando parte de la solución como sigue:

- *retirada (si la dosis necesaria es inferior a 400mg)*  
se retirará el volumen adecuado de la solución reconstituida (1 mg/ml), como proceda, con una jeringuilla graduada a través del puerto luer (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto del paquete) o se colocará una bomba de perfusión con la cantidad de medicamento que se deba administrar en ml;
- *adición (si la dosis necesaria es superior a 400 mg)*  
se transferirá el volumen adecuado de la solución reconstituida de TEPADINA 15 mg ó 100 mg en f (10 mg/ml) a la bolsa de perfusión de TEPADINA 400 mg a través del puerto luer (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto).

Administración

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

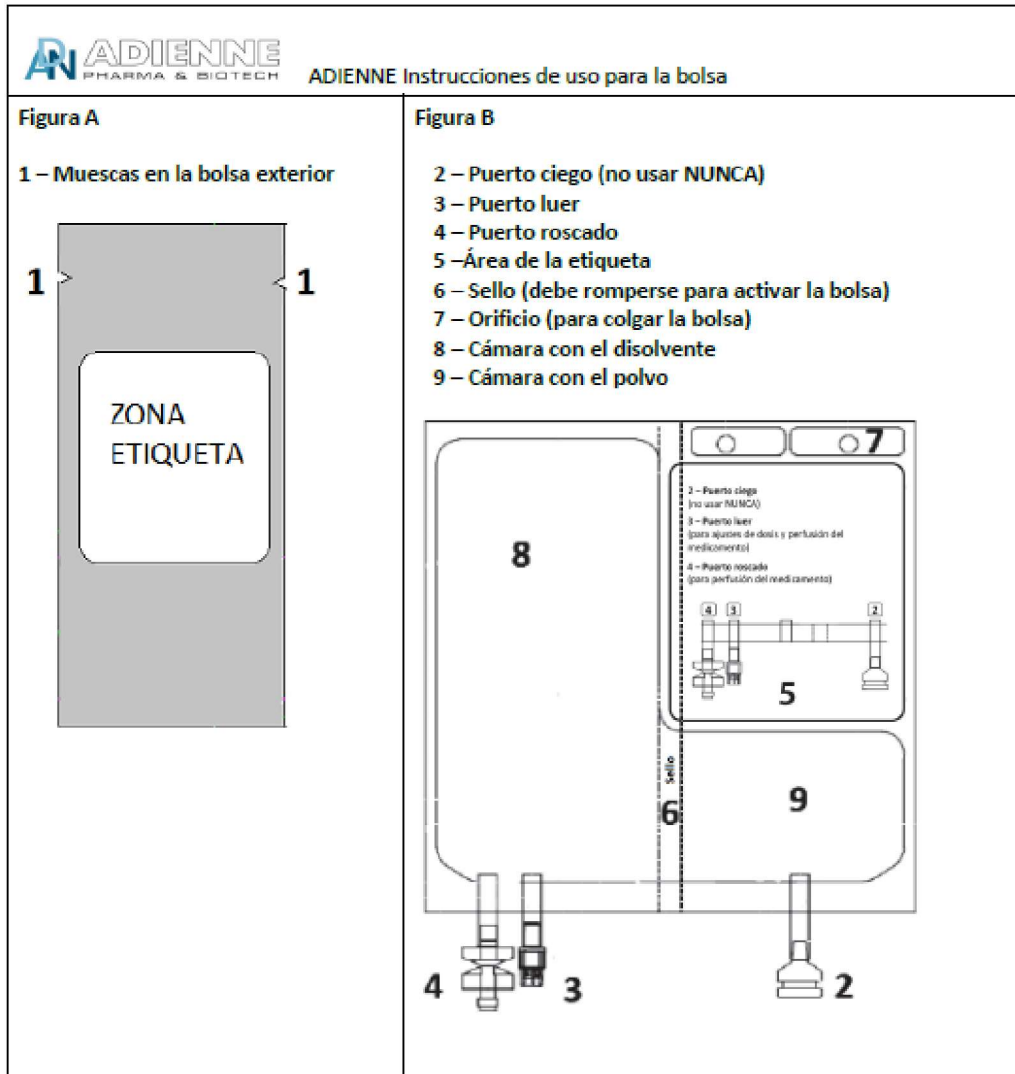
Antes y después de cada perfusión, el catéter permanente se debe lavar con aproximadamente 5 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

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

Eliminación

TEPADINA es para un solo uso.

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



**1 – TIRAR LA BOLSA EXTERIOR**

- a) Coloque la bolsa en una superficie limpia y estable antes de abrirla.
- b) Tire de la bolsa exterior por la muesca situada cerca de los puertos (Figura A – punto 1).
- c) Abra los lados cortos para acceder a la bolsa interior como se ve en la Figura C.

**Figura C**



- a) Retire la bolsa flexible move the dual chamber flexible bag from the de dos cámaras del embalaje de aluminium secondary packaging and y desdoble la bolsa Figura D.

**Figura D**



**TEPADINA®**

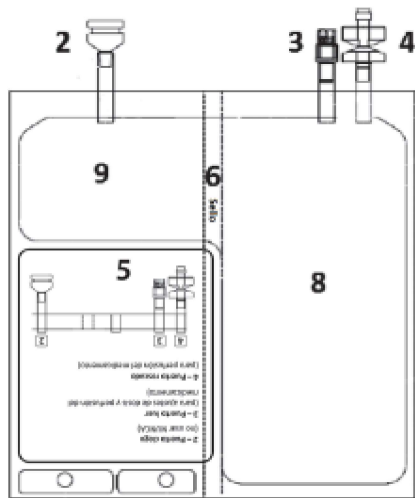
**TIOTEPA 400 MG**

**POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

**2 - INSPECCIONAR LA BOLSA ANTES DE LA ACTIVACIÓN**

Coloque la bolsa en una superficie limpia y estable con el texto hacia arriba y los puertos alejados de usted, como se ve en la Figura E. Compruebe que no haya fugas de líquido ni del producto en los puertos de conexión 2, 3, 4 ni de la cámara 8. Verifique la integridad del sello 6 comprobando que no haya líquido en la cámara 9.

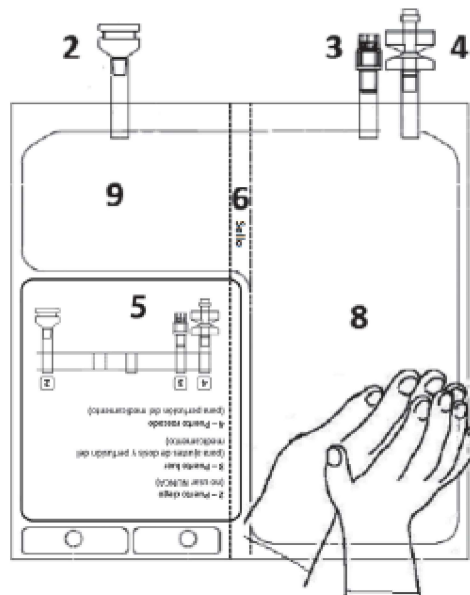
Figura E




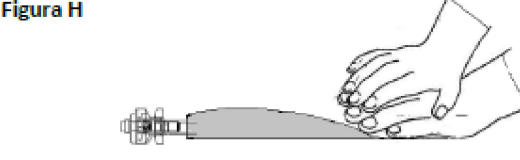
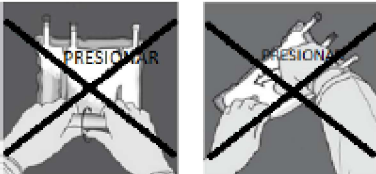

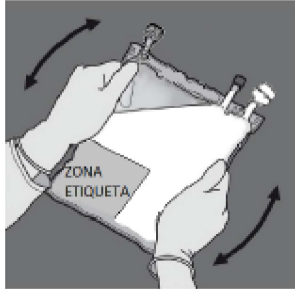
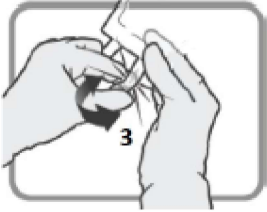
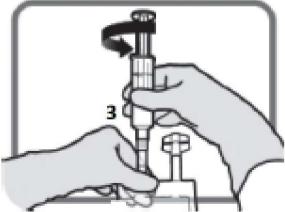
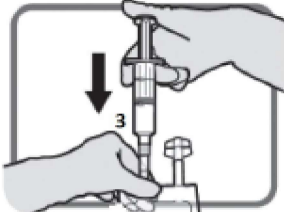
**3 - ACTIVAR LA BOLSA**

Coloque una mano sobre la otra encima de la parte inferior de la cámara 8 (como en la Figura F). Presione con firmeza y de forma uniforme hasta que el sello 6 esté completamente activado (el sello 6 podría tardar en romperse hasta 5 segundos de presión continuada).

Figura F



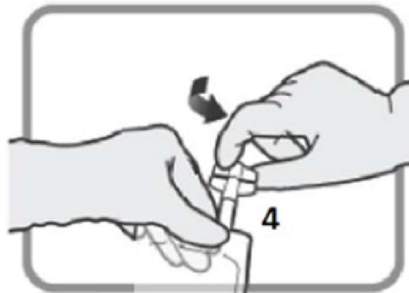


BOLSA ANTES DE LA ACTIVACIÓN	BOLSA DESPUÉS DE LA ACTIVACIÓN	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p><b>NO apriete ni presione con fuerza.</b></p>	<p>Figura I</p> 	
<p><b>4 – COMPROBAR LA BOLSA PARA CONFIRMAR ACTIVACIÓN.</b></p>		
<p>Compruebe que el sello 6 esté totalmente activado. Las cámaras 8 y 9 se han unido.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Mezcle con suavidad hasta que el producto se haya disuelto por completo.</p> <p>Figura K</p> 	
<p><b>5 – AJUSTAR LA DOSIS – Consulte las secciones “Posología y modo de administración” y “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”</b></p>		
<p>Identifique el puerto luer 3, si es necesario, ajuste la dosis. Retire la tapa de plástico del puerto luer.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Enrosque el dispositivo con cierre luer como en la Figura M. No use dispositivos con cierres que no sean de tipo luer en el puerto 3.</p> <p>Figura M</p> <p>Asegúrese de que la conexión está bien colocada y apretada</p> 	<p>Ajuste la dosis del modo descrito</p> <p>Figura N</p> <p>Desenrosque el dispositivo cuando acabe. Ponga la tapa de plástico sobre el puerto luer3 antes de proceder con la perfusión</p> 

6 – CONEXIÓN - El set de perfusión se puede conectar a la bolsa por medio del conector luer o el conector con pico.

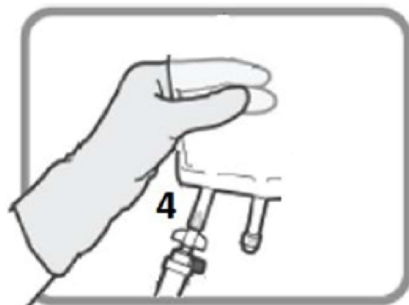
**OPCIÓN A –CONEXIÓN CON PICO**

Identifique el Puerto roscado 4 si va a usar un set de perfusión con pico.  
Gire y retire la tapa de plástico antes de insertar el pico.



**Figura O**

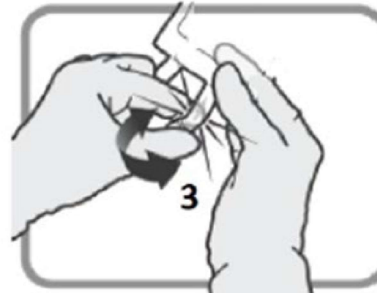
Inserte el conector con pico.



**Figura P**

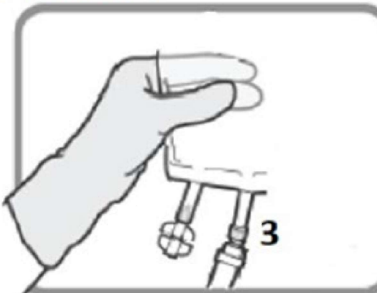
**OPCIÓN B– CONEXIÓN LUER**

Seleccione el puerto con tapa luer 3 si va a usar un set de perfusión con conector luer.  
Retire la tapa de plástico del puerto luer 3 antes de insertar el conector luer.



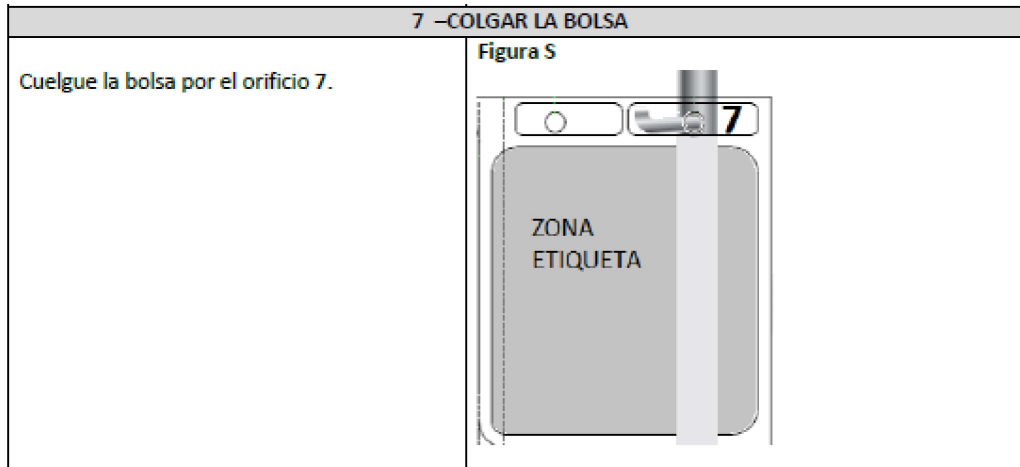
**Figura Q**

Inserte el conector luer.



**Figura R**

Asegúrese de que la conexión está bien colocada y apretada.



## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

### *Leucoencefalopatía*

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

### Tabla de reacciones adversas

#### Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por

sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del shock tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	Hipersensibilidad		
Trastornos endócrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Aneurisma intracraneal		Leucoencefalopatía

	Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Otoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Esofagitis Vómitos Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Enteritis Colitis	Estreñimiento Perforación digestiva Íleo	Úlcera digestiva	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática Hepatomegalia Ictericia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes

**TEPADINA®**
**TIOTEPA 400 MG**
**POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**


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

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

**TEPADINA®**
**TIOTEPA 400 MG  
 POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

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



 <b>VARIFARMA</b> <i>Compromiso con la calidad</i>
<b>TEPADINA®</b>
<b>TIOTEPA 400 MG</b>
<b>POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN</b>

	Transaminasas elevadas Elevación de la creatinina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina	
--	---	---	--

### **SOBREDOSIS**

No hay ninguna experiencia de sobredosis de tiotepe. 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 tiotepe. Cuando esté clínicamente indicado, se debe vigilar estrechamente la situación hematológica y adoptar medidas de apoyo enérgicas.

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

### **CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO**

Conservar y transportar refrigerado (2°C - 8°C).  
 No congelar.  
 Mantenga la bolsa en el envoltorio de aluminio para evitar activaciones.

### Después de la activación de la bolsa y la reconstitución

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente después de la activación y la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica del producto reconstituido en la bolsa activada durante 4 horas a una temperatura de 25°C. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían ir más allá de las condiciones mencionadas antes cuando la reconstitución se haya realizado en condiciones en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **PRESENTACIÓN**



**TEPADINA®**

**TIOTEPA 400 MG**

**POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

TEPADINA se suministra en una bolsa de dos cámaras con 400 mg de polvo en una de las cámaras y 400 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) inyectable en la otra cámara.

La bolsa está equipada con tres tubos y distintos sistemas de cierre:

- puerto roscado
- conector formado por un cierre luer lock y un conector
- puerto ciego que solo se emplea durante la elaboración (lío-filización) equipado con un tapón y sellado con tapas de aluminio

Cada bolsa está dentro de un envoltorio de aluminio.

El envase contiene 1 bolsa.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

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

Elaborado en  
Nerpharma S.R.L.  
Viale Pasteur 10 (loc. Nerviano)  
20014 Milán  
Italia

Titular:  
ADIENNE S.A.

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


Fecha última revisión: 08/2022



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<p><b>TEPADINA</b></p> <p><b>Tiotepa 400 mg</b></p> <p><b>Polvo y disolvente para solución para perfusión</b></p>	

### PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**TEPADINA® 400 mg**

**TIOTEPA 400 mg**

**Polvo y disolvente para solución para perfusión**

**Uso Intravenoso después de la reconstitución**

**Industria Italiana**

**Venta bajo receta archivada uso exclusivo profesional**

#### **CITOTÓXICO**

1 bolsa de aluminio que a su vez contiene una bolsa plástica con 400 mg de Tiotepa y 400 ml de solvente.

#### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Una bolsa de Tepadina contiene 400 mg de Tiotepa polvo como principio activo y 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (equivalente a 3,6 g de cloruro de sodio y agua para inyectables cantidad suficiente para 400 ml) como solvente de reconstitución. Tras su reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de Tiotepa (1 mg/ml).

Leer el prospecto antes de usar para obtener más instrucciones y la dosis recomendada.

Active el sello y mezcle suavemente el polvo y el solvente.

**Después de la activación de la bolsa el producto debe usarse inmediatamente.**

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

**Mantener la bolsa en la envoltura de aluminio con el fin de proteger de la activación.**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Cualquier resto del producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requisitos locales.

**Titular:** ADIENNE S.A.

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

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

E.M.A.M.S.- Cert. N°

Lote:

Vencimiento:

Rev. 08/2022



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:  
GOSIS Silvina Ana



Buenos Aires, 15 DE NOVIEMBRE DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 9138**

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

**CERTIFICADO N° 59786**

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

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

Titular de especialidad medicinal: ADIENNE S.A.

Representante en el país: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TEPADINA 400 MG

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTEPA

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

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

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

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

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

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



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
TIOTEPA 400 mg

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

Solventes: AGUA PARA INYECTABLE c.s.p. 400 ml / BOLSA PP (SISTEMA CERRADO DE INFUSION) / 24 meses.

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

Envase Primario: BOLSA DOBLE CAMARA COPOLIMERO EN BLOQUE POLIOLEFINA/ ESTIRENO MULTICAPA

Contenido por envase primario: 1 BOLSA DE DOS CÁMARAS QUE CONTIENE 400MG DE POLVO DE TIOTEPA EN UNA DE LAS CÁMARAS Y 400ML DE SOLUCIÓN DE CLORURO SÓDICO 9MG/ML (EQUIVALENTE A 3,6G DE CLORURO DE SODIO Y AGUA PARA INYECTABLES CANTIDAD SUFICIENTE PARA 400ML)

Contenido por envase secundario: EL ENVASE SECUNDARIO CONTIENE 1 BOLSA DE DOS CÁMARAS QUE CONTIENE 400MG DE POLVO DE TIOTEPA EN UNA DE LAS CÁMARAS Y 400ML DE SOLUCIÓN DE CLORURO SÓDICO 9MG/ML (EQUIVALENTE A 3,6G DE CLORURO DE SODIO Y AGUA PARA INYECTABLES CANTIDAD SUFICIENTE PARA 400ML). EL ENVASE SECUNDARIO ES UNA ENVOLTURA DE ALUMINIO QUE ESTÁ CONTENIDA EN UN ESTUCHE DE CARTULINA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER LA BOLSA EN LA ENVOLTURA DE ALUMINIO CON EL FIN DE PROTEGER DE LA ACTIVACIÓN

NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

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



Tiempo de conservación: 4 HORAS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA USO EXCLUSIVO PROFESIONAL

Código ATC: L01AC01

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

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

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

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

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NERPHARMA SRL	VIALE PASTEUR 10	MILANO	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NERPHARMA SRL	VIALE PASTEUR 10	MILANO	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

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
CIT S.R.L.	VIA PRIMO VILLA 17	BURAGIO DI MOLGORA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

#### d)Control de calidad:

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

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000329-22-6



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