ONT Helvetica Neue LT Std TACCHE LAETUS Colore 2 RAMMATURA CARTA 1 360 x 735 NER<sub>0</sub> **57 Condensed e 77 Bold Condensed** PELLICOLA DI PROPRIETÀ A PHARMA & BIOTECH 30-07-24 VIETATA LA MANOMISSIONE - RENDERE DOPO LA STAMPA

## **PROSPECTO**

# **TEPADINA 400 mg TIOTEPA**

# 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 alguilantes. Clasificación ATC: L01AC01

tasas de recidiva del 35% y el 45% a 5 años y 6 años, respectivamente.

TEPADINA 400 MG 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.

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 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 son 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 hemato-

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

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

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

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

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

Supervivencia sin enfermedad (SSE): Los porcentajes notificados con períodos de sequimiento 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 seguri-

dad 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

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/m² y 75 l/m², 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.

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 alguilante, lo que indica la presencia de otros metabolitos alguilantes. Durante la conversión de los conjugados de GSH a los conjugados de N- acetilicisteína, 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.

El aclaramiento total de la tiotepa varió entre 11,4 y 23,2 l/h/m². 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.

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.

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.

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 baias que las utilizadas en seres humanos POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

## La administración de TEPADINA 400 MG debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células progenitoras hematopovéticas.

**GUÍA DE PREPARACIÓN** Leer esta guía antes de la preparación y administración de TEPADINA 400 MG.

bomba de perfusión con la cantidad de producto médico que se deba administrar en ml.

Cálculo de la dosis de TEPADINA 400 MG TEPADINA 400 MG se administra en distintas dosis y en combinación con otros medicamentos quimioterápicos a pacientes que van a recibir un trasplan-

te convencional de células madre hematopoyéticas (TCMH) por presentar enfermedades hematológicas o tumores sólidos. La posología recomendada de TEPADINA 400 MG 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 400 MG 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 reconstituida o colocar una

# Posología en Adultos TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 300 mg/m²/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/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 300 mg/m²/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/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/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/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/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/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

## Tumores sólidos La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfu-

siones 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/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada

CÁNCER DE MAMA

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/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento. TUMORES DEL SNC

# La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, adminis-

tradas 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/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/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/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# 330001980

TUMORES DE CÉLULAS MADRE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/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/m² (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/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/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/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# La dosis recomendada es de 370 mg/m²/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/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento. MIELOMA MÚLTIPLE

## La dosis recomendada es de 185 mg/m²/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/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/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/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/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/m2 (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento

# TCMH AUTÓLOGO

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/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/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento. TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/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/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento. TCMH ALOGÉNICO Enfermedades hematológicas

# La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/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/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/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/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

# La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/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/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA La dosis recomendada es de 125 mg/m²/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/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/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/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/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/m² (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 Ádvertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

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).

porción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

# La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, una pro-

desecharse las soluciones que contengan precipitados.

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. TEPADINA 400 MG solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración. Deben

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 400 MG debe administrarse en condiciones asépticas mediante perfusión durante 2 - 4 horas a temperatura ambiente (25°C aproximadamen-

### te) 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 400 MG debe ser administrada por un profesional sanitario con experiencia, mediante perfusión intravenosa de 2 a 4 horas de duración a través

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 400 MG 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 400 MG 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 tópicas 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).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

### 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 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 insufficiencia hepática, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se

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

recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de

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 sume 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 400 MG debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica (ver Inte-

racción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Al igual que la mayoría de los compuestos alguilantes, 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, carbamazenina o fenobarbital) puede acelerar el metaboli: de la tiotena y aumentar las concentraciones pla metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilan-

cia 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-hidroxiciclofosfamida (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 va están inmunodeprimidos por la enfermedad subvacente. 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 400 MG 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

tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a estas funciones.

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).

# 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 com-

puestos alguilantes, causa letalidad embriofetal y teratogenicidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Por consiguiente, la tiotepa está contraindicada durante el embarazo.

## Se desconce 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.

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

La influencia de TEPADINA 400 MG sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Es probable que algunos efectos adversos de la

## Incompatibilidades

TEPADINA 400 MG 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 400 MG

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 400 MG para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tópicas 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

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 400 mg) 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 - 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 viales (10 mg/ml) a la bolsa de perfusión de TEPADI-NA 400 mg a través del puerto luer (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto)

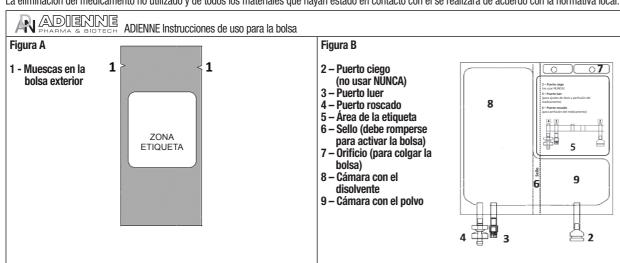
Administración
TEPADINA 400 MG para solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración.

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 inyec-

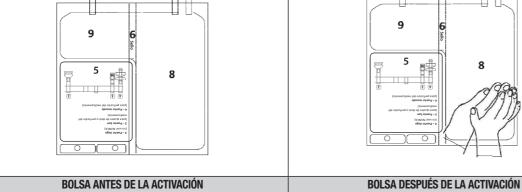
La solución para perfusión debe administrarse en pacientes mediante un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea de 0,2 µm. El filtrado no altera la potencia de la solución.

### <u>Eliminación</u> TEPADINA 400 MG 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 d) Retire la bolsa flexible de dos cámaras del embalaje de aluminioum y desdoble la bolsa Figura D. (Figura A - punto 1). c) Abra los lados cortos para acceder a la bolsa interior como se ve en la Figura D Figura C. Figura C **ZONA ETIQUETA** 2 – INSPECCIONAR LA BOLSA ANTES DE LA ACTIVACIÓN. 3 – ACTIVAR LA BOLSA 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**. 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** Compruebe que no haya fugas de líquido ni del producto en los puertos de conexión 2, 3, 4 ni de la cámara 8, 9. Verifique la integridad del sello 6 comprobando que non haya líquido en la segundos de presión continuada). cámara 9. Figura F Figura E









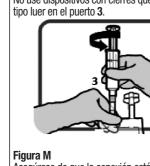


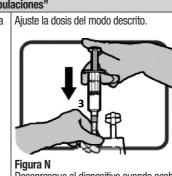
4 – COMPROBAR LA BOLSA PARA CONFIRMAR ACTIVACIÓN. Compruebe quel el sello 6 esté totalmente activado. Las cámaras 8 y 9 se han unido. Figura J





5 – AJUSTAR LA DOSIS - Consulte las secciones "Posología y modo de administración" y "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" Identifique el puerto luer 3, si es necesario, ajuste Enrosque el dispositivo con cierre luer como en la | Ajuste la dosis del modo descrito. Figura M. Retire la tapa de plástico del puerto luer. No use dispositivos con cierres que no sean de tipo luer en el puerto 3.





Asegúrese de que la conexión está bien colocada y apretada.

Desenrosque el dispositivo cuando acabe. Ponga la tapa de plástico sobre el puerto luer 3 antes de proceder con la perfusión.

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 L



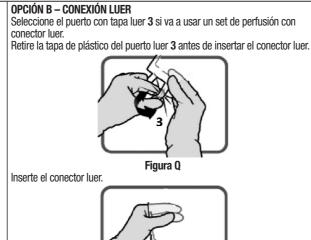
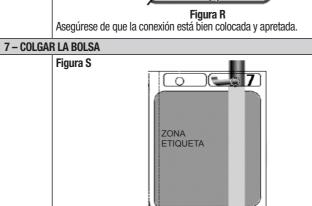


Figura P Cuelgue la bolsa por el orificio 7.



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 acondicionamien-

to 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.

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

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
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 Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Otoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Fmbolia	Wilderutto	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Нірохіа	
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 Alopecía	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáne tóxicas graves, incluyendo casos d síndrome de Stever Johnson y necrólisi 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- glutamiltransferasas Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino-		

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 (≥1/10),

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
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
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 pulmona
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- Johnso 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-amino- transferasa Aumento de la alanina	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina	

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

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

# CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

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 asépticas controladas y validadas.

# TEPADINA 400 MG 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 (liofilización) 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 Nº: 59.786

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

ADIENNE S.r.I. - Via Galileo Galilei, 19 - 20867 Caponago (MB) - Italia

## Titular: ADIENNE SA

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: 05/2024