

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPADINA 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 15 mg de tiotepa.

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo cristalino de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 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

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.

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 en las enfermedades hematológicas 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 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/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

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

CÁNCER DE OVARIO

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.

TUMORES DE CÉLULAS MADRE

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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.

LINFOMA

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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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 1.050 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 1.050 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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

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.

ANEMIA FALCIFORME

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 secciones 4.4 y 5.2).

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 sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

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

Cada vial de TEPADINA tiene que reconstituirse con 1,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. El volumen total de viales reconstituídos para administrarse debe diluirse después con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) antes de su administración (1000 ml si la dosis es superior a 500 mg). En los niños, si la dosis es inferior a 250 mg, puede utilizarse un volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de TEPADINA de entre 0,5 y 1 mg/ml. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y posterior dilución antes de la administración, ver sección 6.6.

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 sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas (ver sección 4.5).

4.4 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 hemáties, 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 sección 4.8).

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 sección 4.8).

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 sección 4.5).

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 sección 4.5).

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica (ver sección 4.5).

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo (ver sección 4.6).

4.5 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 trombotico 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).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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.

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 sección 5.3). 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 y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 6.588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (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 endocrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardiacos	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-glutamyltransferasas Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa		
-------------------------------	---	--	--	--

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 endocrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado general del paciente	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Parada respiratoria	Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática	Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación		Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento		
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la vejiga	Insuficiencia renal Cistitis hemorrágica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Inflamación de las mucosas Dolor Fallo multiorgánico		

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ninguna experiencia de sobredosis de tiotepa. Las reacciones adversas más importantes que se prevén en caso de sobredosis son la mieloablación y la pancitopenia.

No existe ningún antídoto conocido para la tiotepa.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe vigilar estrechamente la situación hematológica y adoptar medidas de apoyo enérgicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AC01

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

TCMH autólogo

Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

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

Tumores sólidos

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

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

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

5.2 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.

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-mercaptopurato.

Eliminación

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-mercaptopurato, 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-mercaptopurato.

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/m² 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.

5.3 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

TEPADINA es inestable en medio ácido.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir:

18 meses.

Después de la reconstitución

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

Tras la dilución:

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar y transportar refrigerado (2°C–8°C).

No congelar.

Tras la reconstitución y dilución

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de bromobutilo, que contiene 15 mg de tiotepa.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de TEPADINA

Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical. Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de TEPADINA para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

Reconstitución

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

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

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

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

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

Dilución adicional en la bolsa de perfusión

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

Administración

TEPADINA para solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración. Deben desecharse las soluciones que contengan precipitados. Antes y después de cada perfusión, el catéter permanente se debe lavar con aproximadamente 5 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

La solución de infusión 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/622/001

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

Fecha de la primera autorización: 15/marzo/2010

Fecha de la última renovación: 15/marzo/2015

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPADINA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 100 mg de tiotepa.

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo cristalino de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 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

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.

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 en las enfermedades hematológicas 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 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/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

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

CÁNCER DE OVARIO

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.

TUMORES DE CÉLULAS MADRE

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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.

LINFOMA

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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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 1.050 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 1.050 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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

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.

ANEMIA FALCIFORME

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 secciones 4.4 y 5.2).

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 sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

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

Cada vial de TEPADINA tiene que reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. El volumen total de viales reconstituidos para administrarse debe diluirse después con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) antes de su administración (1000 ml si la dosis es superior a 500 mg). En los niños, si la dosis es inferior a 250 mg, puede utilizarse un volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de TEPADINA de entre 0,5 y 1 mg/ml. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y posterior dilución antes de la administración, ver sección 6.6.

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 sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas (ver sección 4.5).

4.4 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 sección 4.8).

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 sección 4.8).

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 sección 4.5).

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 sección 4.5).

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica (ver sección 4.5).

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 sección 4.6).

4.5 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).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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.

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 sección 5.3). Por consiguiente, la tiotepa está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si la tiotepa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas y a su posible toxicidad para los recién nacidos/niños lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con tiotepa.

Fertilidad

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

Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TEPADINA puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es probable que algunas reacciones adversas de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a estas funciones.

4.8 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 6.588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (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 endocrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		

Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Esofagitis Vómitos Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Enteritis Colitis	Estreñimiento Perforación digestiva Íleo	Úlcera digestiva	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática Hepatomegalia Ictericia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Mialgia Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	Disuria Oliguria Insuficiencia renal Cistitis Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Azoospermia Amenorrea Hemorragia vaginal	Síntomas menopáusicos Infertilidad femenina Infertilidad masculina		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia Escalofríos Edema generalizado Inflamación en el punto de inyección Dolor en el punto de inyección Inflamación de las mucosas	Fallo multiorgánico Dolor		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Aumento de la amilasa en sangre	Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la urea en sangre Elevación de 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 pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 endocrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado general del paciente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Parada respiratoria	Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática	Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación		Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento		

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ninguna experiencia de sobredosis de tiotepa. Las reacciones adversas más importantes que se prevén en caso de sobredosis son la mieloablación y la pancitopenia. No existe ningún antídoto conocido para la tiotepa.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe vigilar estrechamente la situación hematológica y adoptar medidas de apoyo energéticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AC01

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 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.

5.2 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.

Biotransformación

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

Eliminación

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-mercaptopurato, 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-mercaptopurato.

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/m² 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.

5.3 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

TEPADINA es inestable en medio ácido.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses.

Después de la reconstitución

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

Tras la dilución:

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir:

Conservar y transportar refrigerado (2°C–8°C).

No congelar.

Tras la reconstitución y dilución

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de bromobutilo, que contiene 15 mg de tiotepa.

Envase de 1 vial.

Vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de bromobutilo, que contiene 100 mg de tiotepa.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de TEPADINA

Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical. Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de TEPADINA para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

Reconstitución

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

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

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

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

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

Dilución adicional en la bolsa de perfusión

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

Administración

TEPADINA para solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración. Deben desecharse las soluciones que contengan precipitados. Antes y después de cada perfusión, el catéter permanente se debe lavar con aproximadamente 5 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

La solución de infusión 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/622/002

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

Fecha de la primera autorización: 15/marzo/2010

Fecha de la última renovación: 15/marzo/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

RIEMSER Pharma GmbH
7 An der Wiek
D-17493 Greifswald–Insel Riems
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TEPADINA 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa, después de la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras su reconstitución, utilizar en las 8 horas siguientes si se conserva en nevera.
Tras su dilución, utilizar en las 24 horas siguientes si se conserva en nevera.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
adienne@adienne.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/622/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TEPADINA 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

TEPADINA 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Tiotepa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

15 mg

6. OTROS

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEPADINA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Tiotepa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa, después de la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras su reconstitución, utilizar en las 8 horas siguientes si se conserva en nevera.
Tras su dilución, utilizar en las 24 horas siguientes si se conserva en nevera.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
adienne@adienne.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/622/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TEPADINA 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

TEPADINA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Tiotepa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

TEPADINA 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión tiotepa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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.

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.

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

TEPADINA puede afectar a la fertilidad masculina y femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

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.

3. Cómo usar TEPADINA

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

Cómo se administra TEPADINA

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

Frecuencia de administración

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

- una mayor predisposición a las infecciones
- inflamación generalizada (septicemia)
- disminución del recuento de leucocitos, plaquetas y eritrocitos (anemia)
- ataque de las células trasplantadas contra su organismo (enfermedad del injerto contra el huésped)
- mareo, cefalea, visión borrosa
- temblores incontrolados del cuerpo (convulsiones)
- sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento (parestesia)
- pérdida parcial de la movilidad
- parada cardíaca
- náuseas, vómitos, diarrea
- inflamación de la mucosa oral (mucositis)
- irritación de estómago, esófago, intestino
- inflamación del colon
- anorexia, pérdida del apetito
- elevación de la glucosa en sangre
- exantema, prurito, descamación
- alteración del color de la piel (no debe confundirse con ictericia - ver más adelante)
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- caída del cabello
- dolor de espalda y abdominal, dolor
- dolor muscular y articular
- actividad eléctrica anómala en el corazón (arritmia)
- inflamación del tejido pulmonar
- aumento de tamaño del hígado
- función alterada de algunos órganos
- oclusión de una vena hepática (enfermedad veno-oclusiva, EVO)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- deterioro de la audición
- oclusión linfática
- presión arterial alta
- 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
- parada respiratoria
- sangre en la orina (hematuria) e insuficiencia renal moderada
- inflamación de la vejiga urinaria
- molestias al orinar y disminución de la producción de orina (disuria y oliguria)
- aumento de la cantidad de componentes de nitrógeno en sangre (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. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TEPADINA

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

No utilice TEPADINA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TEPADINA

- El principio activo es la tiotepa. Un vial contiene 15 mg de tiotepa. Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA no contiene ningún otro componente.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Responsable de la fabricación

RIEMSER Pharma GmbH
7 An der Wiek
17493 Greifswald
Insel Riems
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7
10000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Nederland

Eurocept International B.V.
Trappans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Ireland

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

Slovenija

Medis, d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231 – Ljubljana - Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: +421-(0)2 5920 7320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN**TEPADINA 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**

Tiotepa

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

1. PRESENTACIÓN

TEPADINA se suministra como 15 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión. TEPADINA tiene que ser reconstituida y diluida antes de su administración.

2. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Generalidades

Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical. Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de 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.

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.

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.

LINFOMA

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.

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

CÁNCER DE MAMA

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 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, administradas durante 3 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 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

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.

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.

LINFOMA

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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

Posología en pacientes pediátricos

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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 1.050 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 1.050 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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

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.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administrada antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Reconstitución

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

Con una jeringa provista de una aguja, extraer en condiciones asépticas 1,5 ml de agua estéril para inyectables.

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

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

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

Dilución adicional en la bolsa de perfusión

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

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 de infusión 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%).

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.

Prospecto: Información para el usuario

TEPADINA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión tiotepa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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.

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.

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

TEPADINA puede afectar a la fertilidad masculina y femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Conducción y uso de máquinas

Es probable que algunos efectos adversos de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar TEPADINA

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

Cómo se administra TEPADINA

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

Frecuencia de administración

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

- una mayor predisposición a las infecciones
- inflamación generalizada (septicemia)
- disminución del recuento de leucocitos, plaquetas y eritrocitos (anemia)
- ataque de las células trasplantadas contra su organismo (enfermedad del injerto contra el huésped)
- mareo, cefalea, visión borrosa
- temblores incontrolados del cuerpo (convulsiones)
- sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento (parestesia)
- pérdida parcial de la movilidad
- parada cardíaca
- náuseas, vómitos, diarrea
- inflamación de la mucosa oral (mucositis)
- irritación de estómago, esófago, intestino
- inflamación del colon
- anorexia, pérdida del apetito
- elevación de la glucosa en sangre
- exantema, prurito, descamación
- alteración del color de la piel (no debe confundirse con ictericia - ver más adelante)
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- caída del cabello
- dolor de espalda y abdominal, dolor
- dolor muscular y articular
- actividad eléctrica anómala en el corazón (arritmia)
- inflamación del tejido pulmonar
- aumento de tamaño del hígado
- función alterada de algunos órganos
- oclusión de una vena hepática (enfermedad veno-oclusiva, EVO)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- deterioro de la audición
- oclusión linfática
- presión arterial alta
- 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
- parada respiratoria
- sangre en la orina (hematuria) e insuficiencia renal moderada
- inflamación de la vejiga urinaria
- molestias al orinar y disminución de la producción de orina (disuria y oliguria)
- aumento de la cantidad de componentes de nitrógeno en sangre (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. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TEPADINA

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

No utilice TEPADINA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TEPADINA

- El principio activo es la tiotepa. Un vial contiene 100 mg de tiotepa. Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA no contiene ningún otro componente.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Responsable de la fabricación

RIEMSER Pharma GmbH
7 An der Wiek
17493 Greifswald
Insel Riems
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7
10000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Nederland

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Ireland

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

Slovenija

Medis, d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231 – Ljubljana - Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: +421-(0)2 5920 7320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN**TEPADINA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**

Tiotepa

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

1. PRESENTACIÓN

TEPADINA se suministra como 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión. TEPADINA tiene que ser reconstituida y diluida antes de su administración.

2. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Generalidades

Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical. Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de 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.

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.

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.

LINFOMA

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.

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

CÁNCER DE MAMA

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 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, administradas durante 3 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 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

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.

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.

LINFOMA

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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

Posología en pacientes pediátricos

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas 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 1.050 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 1.050 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.

LEUCEMIA

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.

TALASEMIA

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.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

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.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administrada antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Reconstitución

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

Con una jeringa provista de una aguja, extraer en condiciones asépticas 10 ml de agua estéril para inyectables.

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

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

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

Dilución adicional en la bolsa de perfusión

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

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 de infusión 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%).

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.