

ADIENNE PHARMA & BIOTECH					Cod. 00386/5		
<p> Tipos de material ISTRUZIONE </p>	<p> Descripción TEPADINA 400 mg </p>	<p> Destinación </p>	<p> País ARGENTINA </p>	<p> Código 330001672 </p>			
<p> Formato 360 x 735 </p>	<p> N.º color 1 </p>	<p> Color 1 NERO </p>	<p> Color 2 </p>	<p> GRAMMATURA CARTA </p>	<p> TACHE LAETUS </p>	<p> FONT Helvetica Neue LT Std 57 Condensed e 77 Bold Condensed </p>	<p> Corpo 9 </p>
<p> PELLICOLA DI PROPRIETÀ </p>					<p> VIETATA LA MANOMISSIONE - RENDERE DOPO LA STAMPA </p>		<p> DATA MATRANTO 30-03-23 </p>

PROSPECTO

TEPADINA 400 mg TIOTEPA

polvo y disolvente para solución para perfusión

Industria Italiana Venta bajo receta archivada uso exclusivo profesional

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Una bolsa de Tepadina contiene 400 mg de Tiotepa polvo como principio activo y 400 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (equivalente a 3,6 g de cloruro de sodio y agua para inyectables cantidad suficiente para 400 ml) como solvente de reconstitución. Tras su reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de Tiotepa (1 mg/ml). Una vez reconstituida, cada bolsa contiene 1.418 mg (61,6 mmol) de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes. Clasificación ATC: L01A01

INDICACIONES

- TEPADINA 400 MG está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:
- con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) alógeno o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas;
 - cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Seguridad y eficacia clínicas

El tratamiento de acondicionamiento tiene como objetivo la citorreducción y, en el mejor de los casos, la erradicación de la enfermedad. La toxicidad limitante de la dosis en el caso de la tiotepa es la ablación de médula ósea, que permite un aumento gradual significativo de la dosis con la perfusión de TCMH autólogo. En el TCMH alógeno, 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 alógeno. 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 periodo de seguimiento de 22 a 63 meses.

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

Tumores sólidos

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

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

Recidiva: En todos los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa, se han comunicado unas tasas de recidiva al cabo de más de 1 año del 60% o menos, un porcentaje considerado por los médicos como umbral para la demostración de eficacia. En algunos casos, se han 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 periodo de seguimiento de 11,7 a 87 meses.

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

TCMH alógeno

Enfermedades hematológicas

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

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

Supervivencia sin enfermedad (SSE): Los porcentajes notificados con periodos de seguimiento de más de un año y hasta 5 años confirman que los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa después de un TCMH alógeno 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 periodo de seguimiento de 7,3 a 120 meses.

Mortalidad relacionada con el régimen (MRR) y Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT): se han notificado valores bajos, lo que confirma la seguridad de los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa para TCMH alógenos 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 periodo de seguimiento de 12,3 a 99,6 meses.

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

TCMH alógeno

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 alógeno 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 periodo de seguimiento de 9,4 a 121 meses.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

La Tiotepa es un compuesto sumamente lipofílico. Después de su administración por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas del principio activo respondían a un modelo de dos compartimentos con una rápida fase de distribución. El volumen de distribución de la tiotepa es grande y puede 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 desalquilación oxidativa por medio de las familias de isoenzimas CYP2B y CYP3A del citocromo P450 para producir el metabolito principal y activo, la TEPA (trietilenoisoforamida). 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, cisteinilglutina y cisteína. Estos metabolitos no se detectan en la orina y, en el caso de que se formen, probablemente se excretan 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.

Inealidad/No inealidad

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 la 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.

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 teratogénica en ratones y ratas, y letal para el feto en conejos. Estos efectos se observaron con dosis más bajas que las utilizadas en seres humanos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

GUIA DE PREPARACIÓN

Leer esta guía antes de la preparación y administración de TEPADINA 400 MG.

Cálculo de la dosis de TEPADINA 400 MG

TEPADINA 400 MG se administra en distintas dosis y en combinación con otros medicamentos quimioterápicos a pacientes que van a recibir un trasplante convencional de células madre hematopoyéticas (TCMH) por presentar enfermedades hematológicas o tumores sólidos.

La posología recomendada de TEPADINA 400 MG en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alógeno) y la enfermedad.

En caso necesario, el ajuste de la dosis de TEPADINA 400 MG se efectuará de acuerdo con la aplicación específica.

Si la dosis calculada necesaria es superior a 400 mg, pero inferior a un múltiplo de dicha cantidad, el usuario deberá añadir los mg requeridos de viales de TEPADINA por medio de un puerto exclusivo puerto luer de TEPADINA 400 mg (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto). Si la dosis calculada necesaria es inferior a 400 mg, el usuario deberá retirar los mg excedentes de 1 mg/ml de solución reconstituida o colocar una bomba de perfusión con la cantidad de producto médico que se deba administrar en ml.

Posología en Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/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 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 o 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.

zL91000cE

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 ALÓGENICO

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 alógeno 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 alógeno, 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 alógeno, 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 alógeno 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 alógeno, 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 los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALÓGENICO

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 alógeno 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 alógeno, 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 alógeno 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 alógeno, 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 alógeno, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALC

ADIENNE PHARMA & BIOTECH		Cod. 00386/5	
Tipos de material	Descripción	Destinación	País
ISTRUZIONE	TEPADINA 400 mg	ARGENTINA	330001672
Formato	N.º color	Color 1	Color 2
360 x 735	1	NERO	
GRAMMATURA CARTA	TACHE LAETUS	FONT	Helvetica Neue LT Std
			57 Condensed e 77 Bold Condensed
PELLICOLA DI PROPRIETÀ ADIENNE PHARMA & BIOTECH VIETATA LA MANOMISSIONE - RENDERE DOPO LA STAMPA			DATA BARRIATO 30-03-23

Incompatibilidades

TEPADINA 400 MG es inestable en medio ácido. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Preparación de TEPADINA 400 MG
Se tendrán en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia tendrán que cumplir estrictamente las técnicas asépticas, empleando preferentemente una campana de seguridad de flujo laminar vertical. Al igual que con otros compuestos citotóxicos, se extremará la precaución durante la manipulación y preparación de soluciones de TEPADINA 400 MG para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotopa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotopa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la tiotopa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

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

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

Administración

TEPADINA 400 MG para solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas antes de la administración. Deben desecharse las soluciones que contengan precipitados. Antes y después de cada perfusión, el catéter permanente se debe lavar con aproximadamente 5 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable. La solución para perfusión debe administrarse en pacientes mediante un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea de 0,2 µm. El filtrado no altera la potencia de la solución.

Eliminación

TEPADINA 400 MG es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

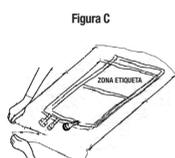
ADIENNE Instrucciones de uso para la bolsa

Figura A
1 - Muecas en la bolsa exterior

Figura B
2 - Puerto ciego (no usar NUNCA)
3 - Puerto luer
4 - Puerto roscado
5 - Área de la etiqueta
6 - Sello (debe romperse para activar la bolsa)
7 - Orificio (para colgar la bolsa)
8 - Cámara con el disolvente
9 - Cámara con el polvo

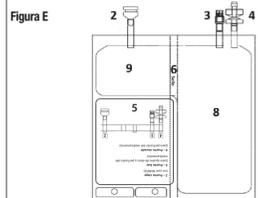
1 - TIRAR LA BOLSA EXTERIOR

- a) Coloque la bolsa en una superficie limpia y estable antes de abrirla.
b) Tire de la bolsa exterior por la muesca situada cerca de los puertos (Figura A - punto 1).
c) Abra los lados cortos para acceder a la bolsa interior como se ve en la Figura C.
d) Retire la bolsa flexible de dos cámaras del embalaje de aluminio y desdoble la bolsa (Figura D).



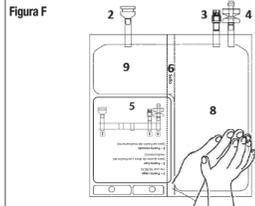
2 - INSPECCIONAR LA BOLSA ANTES DE LA ACTIVACIÓN.

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



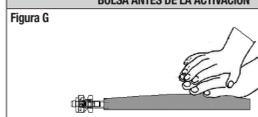
3 - ACTIVAR LA BOLSA

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



BOLSA ANTES DE LA ACTIVACIÓN

BOLSA DESPUÉS DE LA ACTIVACIÓN



NO apriete ni presione con fuerza.



4 - COMPROBAR LA BOLSA PARA CONFIRMAR ACTIVACIÓN.

Compruebe que el sello 6 está totalmente activado. Las cámaras 8 y 9 se han unido.



5 - AJUSTAR LA DOSIS - Consulte las secciones "Posología y modo de administración" y "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"

Identifique el puerto luer 3, si es necesario, ajuste la dosis. Retire la tapa de plástico del puerto luer.



Enrosque el dispositivo con cierre luer como en la Figura M. No use dispositivos con cierres que no sean de tipo luer en el puerto 3.

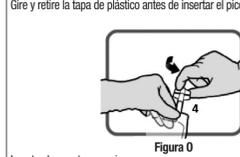


Ajuste la dosis del modo descrito.

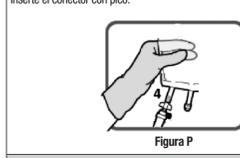


6 - CONEXIÓN - El set de perfusión se puede conectar a la bolsa por medio del conector luer o el conector con pico.

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



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



7 - COLGAR LA BOLSA

Cuelgue la bolsa por el orificio 7.



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de la tiotopa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de ensayos clínicos. En esos estudios, un total de 6588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotopa 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 tiotopa, 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 tiotopa 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 tiotopa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del shock tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	Hipersensibilidad		
Trastornos 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		Miocarditis Miocardiopatía
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 Ileo		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 Elevación de las gamma-glutamilttransferasas 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 tiotopa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) 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	Paro cardíaco	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Paro respiratorio	Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática	Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación		Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento		
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la vejiga	Insuficiencia renal Cistitis hemorrágica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Inflamación de las mucosas Dolor Fallo multiorgánico		
Exploraciones complementarias	Elevación de la bilirrubina en sangre Descamación Elevación de la creatinina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina	

SOBREDOSIS

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

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

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

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

Después de la activación de la bolsa y la reconstitución

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

PRESENTACIÓN

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

La bolsa está equipada con tres tubos y distintos sistemas de cierre:
- puerto roscado
- conector formado por un cierre luer lock y un conector
- puerto ciego que solo se emplea durante la elaboración (ilofización) equipado con un tapón y sellado con tapas de aluminio

Cada bolsa está dentro de un envoltorio de aluminio. El envase contiene 1 bolsa.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N.º: 59.786

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

Elaborado en Nerpharma S.R.L.

Viale Pasteur 10 - 20014 Milán - Italia

Titular:

ADIENNE SA

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

Fecha última revisión: 01/2023

Fam. Silvina A. Gosis
M.N. 17151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.