FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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

Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tiotepa Kabi 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 tiotepa debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Posología

Tiotepa Kabi se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

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

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

Tumores sólidos

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

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

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

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

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

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

<u>Población pediátrica</u>

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 150 mg/m^2/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m^2/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/m^2 (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m^2/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m^2/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/m^2 (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

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

LEUCEMIA

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

TALASEMIA

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

CITOPENIA REFRACTARIA

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

ENFERMEDADES GENÉTICAS

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

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m^2/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m^2 (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Tiotepa Kabi 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.

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Cada vial de 15 mg de tiotepa tiene que reconstituirse con 1,5 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 (1 000 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 tiotepa 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.

Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Cada vial de 100 mg de tiotepa 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 (1 000 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 tiotepa 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 tópicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua (ver 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 sume 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. Tiotepa 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 al menos 3 meses a la finalización del mismo. Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

Después del tratamiento con tiotepa, se recomienda a las pacientes que planean tener hijos que busquen asesoramiento genético.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

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

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

No se recomienda el uso concomitante con
Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que 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. Tiotepa 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/Contracepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del cese del tratamiento. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes varones no deben engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante al menos 3 meses tras la finalización del mismo (ver sección 5.3).

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

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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tiotepa Kabi sobre la capacidad para conducir y utlizar máquinas es 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥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 por 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		Leucoencefalo-patía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Exploraciones complementarias	Aumento de peso Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Aumento de la amilasa en sangre	Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la urea en sangre Elevación de las gamma-glutamiltransferasas Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino- 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥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 por 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	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leucoencefalo-patía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardiacos	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		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Español Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

leucemia (ICL) relacionados son la EICH. Como alquilante, la tiotepa produce una inhibición más acusada del crecimiento de las células tumorales *in vitro* con el más pequeño aumento de la concentración del medicamento. Debido a su escasa toxicidad extramedular a pesar de aumentar gradualmente la dosis por encima de las dosis mielotóxicas, la tiotepa se ha utilizado desde hace décadas en combinación con otros fármacos quimioterápicos antes de un TCMH autólogo o alogénico.

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

TCMH autólogo

Enfermedades hematológicas

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m^2 y 75 l/m^2, lo que indica su distribución en el agua corporal total. El volumen de distribución aparente de la tiotepa parece independiente de la dosis administrada. La fracción no unida a proteínas plasmáticas es del 70-90%. Se ha comunicado una unión insignificante de la tiotepa a gammaglobulinas y una unión mínima a albúmina (10-30%).

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

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

Eliminación
El aclaramiento total de la tiotepa varió entre 11,4 y 23,2 $l/h/m^2$. La semivida de eliminación varió entre 1,5 y 4,1 horas. Todos los metabolitos identificados, la TEPA, la monoclorotepa y la tiotepa-mercapturato, se excretan en la orina. La excreción de tiotepa y TEPA en la orina es prácticamente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

completa después de 6 y 8 horas, respectivamente. La recuperación urinaria media de tiotepa y sus metabolitos es del 0,5% para el medicamento inalterado y la monoclorotepa y del 11% para la TEPA y la tiotepa-mercapturato.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica
La farmacocinética de tiotepa en dosis altas en niños de 2 a 12 años de edad no parece variar con respecto a la descrita en niños tratados con 75 mg/m^2 o en adultos tratados con dosis similares.

Iinsuficiencia renal
No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal en la eliminación de tiotepa.

Iinsuficiencia 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

Carbonato de sodio

6.2. Incompatibilidades

Tiotepa Kabi 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:

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
15 meses

Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
24 meses

Después de la reconstitución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de conservación durante el uso y las condiciones de conservación previas al uso que, normalmente, no excederán las 24 horas a 2-8 °C.

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

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Vial de vidrio tubular transparente de 6 ml con tapón de caucho de clorobutilo con sello flip-off de aluminio verde.

Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Vial de vidrio tubular transparente de 10 ml con tapón de caucho de clorobutilo con precinto flip-off de aluminio azul.

Cada vial de 15 mg y 100 mg se presenta envuelto en una funda retráctil (sin bandeja) o en una bandeja con tapa y luego se coloca en una caja individual.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de Tiotepa Kabi

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 tiotepa para evitar el contacto accidental con la piel o las mucosas. Pueden producirse reacciones tópicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa. Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

Reconstitución

Tiotepa Kabi 15 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Tiotepa Kabi 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tiotepa Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Tiotepa Kabi 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%) para inyectables (1 000 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 tiotepa de entre 0,5 y 1 mg/ml.

Administración

Tiotepa Kabi 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

Tiotepa Kabi 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

FRESENIUS KABI ESPAÑA, S.A.U.
Torre Mapfre – Vila Olímpica
Marina, 16-18.
08005 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): http://www.aemps.gob.es/