



La tiotepa es un agente antineoplásico aziridínico. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter- e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

## **USO CLÍNICO**

Tiotepa 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 con enfermedades hematológicas (**A**).
- Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos (**A**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Tiotepa se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH. La posología recomendada de Tepadina® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y de la enfermedad.

### **TCMH autólogo:**

- **Tumores sólidos:** la dosis recomendada varía entre 150 mg/m<sup>2</sup>/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m<sup>2</sup>/día (14 mg/kg/día) mediante 1 sola perfusión diaria, administrada durante 2-3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
- **Tumores del SNC:** la dosis recomendada varía entre 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m<sup>2</sup>/día (14 mg/kg/día) mediante 1 sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

### **TCMH alogénico:**

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

- **Leucemia:** 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día), divididos en 2 perfusiones diarias; dosis máxima acumulada: 250 mg/m<sup>2</sup> [10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
- **Talasemia:** dosis recomendada entre 200 mg/m<sup>2</sup>/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día), dividida en 2 perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
- **Citopenia refractaria:** 125 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante 1 sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
- **Enfermedades genéticas:** 125 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) mediante 1 sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
- **Anemia falciforme:** 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) dividida en 2 perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

No se recomienda la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia hepática.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la tiotepa o a alguno de sus excipientes.
- Contraindicado el uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con otras vacunas de virus vivos o bacterianas.

## **PRECAUCIONES**

- Potencialmente carcinogénico, mutagénico y teratogénico.
- Se han descrito casos de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide crónica asociados a su uso.
- Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia: no administrar junto a otros agentes mielodepresores o radioterapia hasta que el paciente tenga un recuento sanguíneo normal.
- Produce mielodepresión grave. Puede producir mielodepresión retardada, pudiendo aparecer el nadir de leucocitos o trombocitos hasta 30 días después de interrumpir el tratamiento. Control diario de leucocitos y plaquetas (hasta 30 días posteriores).
- Se debe interrumpir el tratamiento si se alcanzan cifras de leucocitos <3000/mm<sup>3</sup> o de plaquetas <150 000/mm<sup>3</sup>. Considerar el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos.
- Puede producir mielosupresión también en el caso de la administración intracavitaria.
- Los pacientes con disfunción renal o hepática requieren reajustes de dosis y monitorización de ambas funciones.
- Riesgo de enfermedad venooclusiva en pacientes con 3 o más ciclos de radioterapia previa.
- Monitorizar función cardíaca.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Las reacciones adversas que se consideran, al menos posiblemente, relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y que son muy frecuentes (>10%) se detallan a continuación por órganos y sistemas:

- Infecciones: mayor propensión a las infecciones y septicemia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia y granulocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: enfermedad del injerto contra el huésped (aguda o crónica).
- Trastornos endocrinos: hipopituitarismo, hipogonadismo e hipotiroidismo.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia e hiperglucemia.
- Trastornos psiquiátricos: cambios en el estado mental.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemorragia cerebral, déficit de memoria y paresia.
- Trastornos del oído y del laberinto: deterioro de la audición.
- Trastornos cardiacos: parada cardiaca.
- Trastornos vasculares: hemorragia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, estomatitis, vómitos, diarreas y dolor abdominal.
- Trastornos hepatobiliares: enfermedad venooclusiva hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido cutáneo: exantema, eritema, descamación y trastorno de la pigmentación.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: retraso en el crecimiento.
- Trastornos renales y urinarios: trastornos de la vejiga.
- Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración: pirexia, inflamación de las mucosas, dolor y fallo multiorgánico.
- Exploraciones complementarias: elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, elevación de la creatinina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa y aumento de la alanina aminotransferasa.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Los inhibidores de CYP2B6 o del CYP3A4 pueden reducir las concentraciones del metabolito activo de tiotepa. Los inductores del CYP450 pueden aumentar las concentraciones del metabolito activo de tiotepa.
- Aumenta el efecto de los bloqueantes neuromusculares (pancuronio, suxametonio), por inhibición irreversible de la pseudo colinesterasa.
- La administración de tiotepa con anticoagulantes orales obliga a aumentar los controles del INR.
- No se recomienda el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados. Puede disminuir el efecto de la vacuna COVID-19.
- Tiotepa disminuye la absorción intestinal de fenitoína y puede perder eficacia; evitar el uso conjunto.
- Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación; vigilar o evitar uso concomitante.

- Su uso con otros mielodepresores (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán) aumenta el riesgo de toxicidad; vigilar.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Conservación:** los viales se deben almacenar a 2-8 °C y protegidos de la luz.

Las soluciones reconstituidas (10 mg/ml) son estables durante 28 días si se mantienen a 4-8 °C o durante 7 días a temperatura ambiente (25 °C), a pesar de que el fabricante recomienda su consumo en 8 horas.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 17/01/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Lexi Comp; 2010.
- Bragalone, D (ed.). Drug information handbook for Oncology. Lexi-Comp's drug reference handbooks. 10.ª edición. Hudson (OH); Lexi-Comp; 2014.
- Fichas técnicas del BOT Web 2.0 [base de datos en Internet]. Madrid, España: Consejo Superior de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2013/9/2/59736.pdf>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado en enero de 2021]. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Sánchez de Toledo Codina, J. Oncopaidomecum 2010. 2.ª edición. España: Publicidad Permanyer; 2010.
- Thiotepa. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 18/12/2020]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 17/01/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

**Fecha de actualización:** enero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**