DIPATE®

Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil

Pó Liofilizado para Solução para Infusão

15 mg, 100 mg e 400 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIPATE®

tiotepa

APRESENTAÇÕES

DIPATE® 15 mg: Embalagem contendo 1 frasco com 15 mg de tiotepa pó liofilizado para solução injetável e infusão. Após reconstituição com 1,5 mL de água para preparações injetáveis, cada mL da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/mL).

DIPATE® 100 mg: Embalagem contendo 1 frasco com 100 mg de tiotepa pó liofilizado para solução injetável e infusão. Após reconstituição com 10 mL de água para preparações injetáveis, cada mL da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/mL).

DIPATE® 400 mg: Embalagem contendo 1 bolsa de 400 mg de tiotepa e 400 mL de solvente. Após a reconstituição com o solvente, cada mL de solução contém 1 mg de tiotepa.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco do DIPATE® 15 mg contém:
tiotepa.....15mg
Excipientes: Nenhum.
Após reconstituição com 1,5 mL de água para preparações injetáveis, cada mL da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/mL).

Cada frasco do DIPATE® 100 mg contém:
tiotepa.....100mg
Excipientes: Nenhum.
Após reconstituição com 10 mL de água para preparações injetáveis, cada ml da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/mL).

Cada bolsa do DIPATE® 400 mg contém:
tiotepa.....400mg
Excipientes: Pó: Nenhum | Solvente: Cloreto de Sódio, água para injetáveis.
Após a reconstituição com o solvente, cada mL de solução contém 1 mg de tiotepa.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

DIPATE® é indicado, em associação com outros medicamentos quimioterápicos:

- Com ou sem irradiação corporal total (ICT), como tratamento de condicionamento antes de transplante alogênico ou autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) nas doenças hematológicas em pacientes adultos e pediátricos;
- Quando a quimioterapia de dose elevada com suporte para TCTH é adequada para o tratamento de tumores sólidos em pacientes adultos e pediátricos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de tiotepa como parte de regimes de condicionamento antes de HPCT alogênico e autólogo para doenças hematológicas e tumores sólidos foi relatada em estudos clínicos publicados na literatura. Os resultados dos estudos clínicos publicados que suportam a eficácia de tiotepa são resumidos nos parágrafos seguintes. Eles descrevem os resultados de um grupo selecionado de artigos publicados que geralmente fornecem baixo nível de evidência de eficácia.

TCTH autólogo

- Doenças hematológicas

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.

Sobrevida livre de doença (SLD): Em pacientes com linfoma que receberam tiotepa em combinação com mitoxantrona e carboplatina, foi notificada uma estimativa de 43%, aos cinco anos, o que confirma que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCTH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de pacientes com doenças hematológicas. [40]

Recidiva: Em pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH) que receberam tiotepa em combinação com melfalana e carboblatina ou bussulfano e melfalana, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de um ano de 60% ou menos, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. [13, 15, 18 e 19] Em pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com tiotepa em combinação com bussulfano e melfalana, foram também notificadas taxas de recidiva inferiores a 60% ao fim de cinco anos). [18]

Sobrevida global (SG): Em pacientes com linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, linfoma do SNC e mieloma múltiplo tratados com tiotepa em combinação com bussulfano e melfalana ou carmustina ou bussulfano e ciclofosfamida, SG variou entre 29% e 87%, com um seguimento de 22 a 63 meses. [18, 19, 20 e 37]

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR de 2,5% em pacientes com linfoma tratados com tiotepa em combinação com melfalana e carboplatina a 29% em pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com tiotepa em combinação com bussulfano e melfalana. Os valores da MLT variaram entre 0% em pacientes com linfoma do SNC tratados com tiotepa em combinação com carmustina a 21% em 1 ano em pacientes afetados por linfoma não Hodgkin tratados com tiotepa em combinação com bussulfano e melfalana, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCTH autólogo nos pacientes adultos com doenças hematológicas.[13, 18 e 20]

-Tumores sólidos

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.
Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCTH autólogo são escolhas eficazes para o tratamento de pacientes com tumores sólidos.

Recidiva: Em pacientes internados com câncer de mama tratados com tiotepa em combinação com ciclofosfamida e carboplatina, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 60%, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em pacientes com câncer do SNC (oligodendroglioma) tratados com tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva de 35% e 45% ao fim de 5 anos e de 6 anos, respectivamente. [1, 9 e 35]

Sobrevida global: A SG variou entre 30% em pacientes com tumores de células germinativas tratados com tiotepa, carboplatina e etoposideo a 87% em pacientes com câncer de mama de alto risco tratados com tiotepa em associação com ciclofosfamida e epirrubicina com um seguimento que variou entre 11,7 meses em pacientes com câncer de ovário avançado tratado com tiotepa, até 87 meses em pacientes com câncer de mama tratados com tiotepa, ciclofosfamida e carboplatina. [31, 32, 35 e 38]

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Os valores de MLR variaram de 0% em pacientes com câncer de mama de alto risco tratados com tiotepa em associação com ciclofosfamida e epirrubicina a 2% em pacientes com câncer de mama tratados com tiotepa associado a mitoxantrona e ciclofosfamida. Os valores da MLT variaram entre 0% e 7,4% em pacientes com câncer de mama tratados com tiotepa, ciclofosfamida e carboplatina, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCTH autólogo nos pacientes adultos com tumores sólidos. [31, 34 e 41]

TCTH alogênico

- Doenças hematológicas

Enxerto: O enxerto foi conseguido 92% em pacientes com leucemia tratados com tiotepa em combinação com ICT, ciclofosfamida e imunoglobulina antitimócitos (ATG) a 100% em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), LNH e mieloma múltiplo tratados com tiotepa em associação com fludarabina, melfalana e OKT3 (muromonabe), em pacientes com linfoma tratados com ciclofosfamida, tiotepa e fludarabina, em pacientes tratados com ICT seguido de tiotepa e fludarabina, em pacientes com leucemia tratados com tiotepa, em associação com fludarabina e melfalana, em pacientes com leucemia mielóide aguda tratados com tiotepa ICT e ciclofosfamida e foi considerado como ocorrendo na altura esperada. Consequentemente, é possível concluir que os tratamentos de condicionamento com tiotepa são mieloablativos. [2, 8, 10, 21, 25 e 27]

DECH (doença de enxerto contra hospedeiro): todos os tratamentos de condicionamento avaliados asseguraram uma incidência baixa da DECH aguda de grau III-IV (de 4% em pacientes com leucemia tratados com tiotepa em associação com ICT, fludarabina +/-ATG a 24% em pacientes, com neoplasias hematológicas recorrentes ou persistentes tratadas com tiotepa e fludarabina). [3, 17 e 25]

Sobrevida livre de doença (SLD): As porcentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano e até 5 anos confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCTH alogênico são escolhas eficazes para o tratamento de pacientes com doenças hematológicas.

Recidiva: Em pacientes com leucemia tratados com tiotepa, melfalana e ATG ou tiotepa, ICT e ciclofosfamida, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 40% (valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia). Em pacientes com leucemia tratados com tiotepa e ciclofosfamida, foram igualmente notificadas taxas de recidiva inferiores a 40% ao fim de 5 anos e de 10 anos. [6, 21, 27 e 33]

Sobrevida global: A SG variou entre 31% em pacientes com malignidades hematológicas avançadas tratados com tiotepa e fludarabina a 81% em pacientes com linfoma tratados com tiotepa, ciclofosfamida e fludarabina com um acompanhamento variando de 7,3 meses em pacientes com doenças hematológicas tratados com tiotepa e ciclofosfamida até 120 meses em pacientes tratados com tiotepa em combinação com ciclofosfamida ou fludarabina ou ciclofosfamida e melfalana. [4, 5, 7, 10, 12 e 28]

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): foram notificados valores baixos, que confirmam a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCTH alogênico nos pacientes adultos com doenças hematológicas.

População pediátrica

TCTH autólogo

- Tumores sólidos

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento notificados que incluíram tiotepa.

Sobrevida livre de doença (SLD): Com um seguimento de 36 a 57 meses, em pacientes afetados por tumores do SNC, a SLD variou entre 46% se tratados com tiotepa em combinação com carmustina e etoposideo a 70 % se tratados apenas com tiotepa. Considerando que todos os pacientes foram tratados devido à presença de tumores sólidos de alto risco, os resultados da SLD confirmam que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCTH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos. (16, 23 e 24)

Recidiva: As taxas de recidiva dos 12 aos 57 meses variaram de 33% a 57% em pacientes com meduloblastoma tratados com tiotepa, carboplatina e etoposideo ou em pacientes com tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (s-PNET) tratados com tiotepa. Considerando que todos os pacientes sofrem de recidiva de tumores sólidos ou com mau prognóstico, estas taxas fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa. (11 e 23)

Sobrevida global (SG): Em pacientes com tumores do SNC, a SG variou entre 17% se tratados com carmustina, tiotepa e etoposideo a 84% se tratados com tiotepa em associação com carboplatina e etoposideo, com um seguimento que variou entre 12,3 e 99,6 meses se tratados com tiotepa e etoposideo. (14, 22 e 26)

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% em pacientes s-PNET tratados com tiotepa a 26,7% em pacientes com meduloblatoma tratados com bussulfano e tiotepa. Os valores da MLT variaram entre 0% em pacientes com glioma e s-PNET tratados com tiotepa a 18% em pacientes com glioblastoma tratados com tiotepa, carmustina e etoposideo, o que confirma a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCTH autólogo nos pacientes pediátricos com tumores sólidos. (16, 23, 24 e 39)

TCTH alogênico

- Doenças hematológicas

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento avaliados que incluíram tiotepa, com uma taxa de êxito de 96% em pacientes afetados por doenças genéticas tratados com tiotepa em combinação com bussulfano e ciclofosfamida e 100% em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfamida e ICT. A recuperação hematológica ocorre no período de tempo esperado. (30 e 36)

Sobrevida livre de doença (SLD): Em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfamida e ICT, foram notificadas percentagens de 40% a 75% com um seguimento superior a 1 ano. Os resultados da SLD confirmam que o tratamento de condicionamento que incluem tiotepa após o TCTH alogênico constitui uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de pacientes pediátricos com doenças hematológicas. (30)

Recidiva: A taxa de recidiva situou se no intervalo de 15% em pacientes com talassemia tratados com tiotepa, bussulfano e ciclofosfamida a 44% em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfâmida e ICT. Estes dados fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa em todas as doenças hematológicas.(29 e 30)

Sobrevida global (SG): Em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfamida e ICT, a SG variou entre 50% e 100%, com um seguimento que variou entre 9,4 e 121 meses. (30)

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfamida e ICT foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 2,5%. Em pacientes com diferentes tipos de leucemia tratados com tiotepa, ciclofosfamida e ICT os valores da MLT variaram entre 0% e 30% o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento que incluem tiotepa para o TCTH alogênico nos pacientes pediátricos com doenças hematológicas. (30)

Referências bibliográficas:

1. Abrey et al. (2006) High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up. Neuro-Oncol; 8: 183-186.
2. Aversa F. et al. (2001) Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. Blood Rev; 15: 111-19.
3. Aversa F. et al. (2002) Haploidentical Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia. Int J Hematol.; 76 (Suppl 1):165-68.
4. Bacigalupo A et al. (2007a) Thiotepa based conditioning regimen in 374 patients undergoing allogeneic stem cell transplants from related or unrelated donors. Bone Marrow Transplantation; 39: S1-S343.
5. Bacigalupo et al. (2007b) Thiotepa-based reduced intensity conditioning regimen: a 10 year follow up. Bone Marrow Transplantation; 40(11): 1091-3. Epub 2007 Oct 1.
6. Bacigalupo et al. (2007c) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HPCT) after conditioning with i.v. busulfan or i.v. thiotepa containing regimens. Bone Marrow Transplantation; 39 Suppl. 1: P595.
7. Bacigalupo et al. (2009) 10-year survey of 154 adult patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in the Bone Marrow Transplantation Unit of San Martino Hospital, Genova, Italy.
8. Bethge et al. (2006) Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: Fast engraftment and low toxicity. Experimental Hematology; 34: 1746– 52.
9. Cairncross G. et al. (2000) Myeloablative chemotherapy for recurrent aggressive oligodendroglioma. Neuro- Oncol; 2: 114-19.

10. Corradini P et al. (2004) Graft-Versus-Lymphoma Effect in Relapsed Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas After Reduced-Intensity Conditioning Followed by Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Cells. J Clin Oncol; 22: 2172-76.

11. Dhall et al. (2008) Outcome of children less than three years old at diagnosis with nonmetastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. Pediatr Blood Cancer; 50(6): 1169-75.

12. di Grazia C. et al. (2001) Conventional hematopoietic stem cell transplants from identical or alternative donors are feasible in recipients relapsing after an autograft. Haematologica; 86: 646-51.

13. Demirer T. et al. (2004) High-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoma a retrospective evaluation. Bone Marrow Transplant; 34: 781-86.

14. Finlay J.L. et al. (1996) Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumours. The Children's Cancer Group. J Clin Oncol; 14: 2495- 503.

15. Gopal et al. (2001) Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. Bone Marrow Transplantation; 27(6): 593-9.

16. Grovas A.C. et al. (1999) Regimen related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. Med Pediatr Oncol; 33: 83-87.

17. Grullich et al. (2008) A fludarabine, thiotepa reduced toxicity conditioning regimen designed specifically for allogeneic second haematopoietic cell transplantation after failure of previous autologous or allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplantation; 41: 845–50.

18. Gutierrez-Delgado et al. (2001) Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. Bone Marrow Transplant ; 5: 455-61.

19. Gutierrez-Delgado F. et al. (2003) Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen. Bone Marrow Transplant; 32: 279-285.

20. Illerhaus G. et al. (2006) High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol; 24: 3865- 70.

21. Lacerda J.F. et al. (2003) Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34 cells after a chemotherapy- alone conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant; 9: 633-42.

22. Mason W.P. et al. (1998) Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumours. J Clin Oncol; 16: 210-21.

23. Massimino M et al. (2005) Sequential chemotherapy, high-dose thiotepa, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for childhood high-grade glioma. Neuro-Oncol; 7: 41-48.

24. Massimino M. et al. (2006) Supratentorial primitive neuroectodermal tumours (S-PINET) in children: a prospective experience with adjuvanmt intensive chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys.; 64: 1031-37.

25. Jakubowsky AA et al. (2007) T cell depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. Blood; 110 (13): 4552-59.

26. Papadakis et al. (2000) High-dose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumours. Bone Marrow Transplantation; 26: 153– 60.

27. Papadopoulos E.B. et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. Blood; 91 (3): 1083-90.

28. Picardi A. et al. (2004) Possibility of long-term remission in patients with advanced hematologic malignancies after reduced intensity conditioning regimen (RIC) and allogeneic stem cell transplantation. Hematol J; 5: 24- 31.

29. La Nasa G. et al. (2002) Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. Blood; 99(12): 4350-56.

30. Locatelli et al. (2009) Survey of 432 patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in Paediatric Onco-hematological Unit of Policlinico San Matteo Hospital, Pavia, Italy.

31. Nitz UA et al. (2005) Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. Lancet; 366: 1935-44.

32. Rick et al. (2001) Salvage Treatment With Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, andThiotepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer. J Clin Oncol; 19: 81-88.

33. Rigden JP. et al (1996). Minimizing graft rejection in allogeneic T cell-depleted bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation; 18 (5): 913-19.

34. Rodenhuis S. et al. (2003) High dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. N Engl J Med; 349: 7-16.

35. Rodenhuis S et al. (2006) Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. Ann. Oncol.

36. Rosales F. et al. (1999) The role of thiotepa in allogeneic stem cell transplantation in patients with leukemia. Leuk Res; 23: 947-52.

37. Shimoni A. et al. (2001) Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation; 27(8): 821-28.

38. Tiersten et al. (2006), Phase I/II study of tandem cycles of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell support in women with advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer; 16: 57–64.

39. Valteau-Couanet D. et al. (2005) High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (HPCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. Bone Marrow Transplantation; 36: 939-45.

40. Waheed et al. (2004) High dose chemotherapy with thiotepa, mitoxantrone and carboplatin (TMJ) followed by autologous stem cell support in 100 consecutive lymphoma patients in a single centre: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Leuk Lymphoma; 45: 2253-59.

41. Zander A.R. et al. (2004) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymphnodes: first results of a randomized trial. J Clin Oncol; 22: 2273-83.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A tiotepa é um fármaco citotóxico químico polifuncional e farmacologicamente relacionado com a mostarda nitrogenada. Pensa-se que a ação rádio-mimética da tiotepa se exerce através da libertação dos radicais de imina de etileno que, tal como no caso da terapêutica de radiação, interrompem as ligações do ADN, por exemplo, por alquilação da guanina em N-7, quebrando a ligação entre a base purina e o açúcar e libertando guanina alquilada.

Farmacocinética

Absorção

A tiotepa é absorvida a partir do trato gastrointestinal de forma pouco confiável: a instabilidade ácida impede a administração de tiotepa por via oral.

Distribuição

A tiotepa é um composto altamente lipofílico. Após a administração intravenosa, as concentrações plasmáticas da substância ativa correspondem a um modelo de dois compartimentos, com uma fase de distribuição rápida. O volume de distribuição de tiotepa é amplo e foi notificado como variando de 40,8 l/m^2 a 75 l/m^2, o que indica distribuição para o teor de água total do organismo. O volume de distribuição aparente de tiotepa parece ser independente da dose administrada. A fração não-ligada às proteínas presente no plasma é de 70 a 90%; foi notificada uma ligação insignificante de tiotepa à gamaglobulina e uma ligação mínima à albumina (10 a 30%). Após a administração intravenosa, a exposição do LCR ao medicamento é praticamente equivalente à observada no plasma; a relação média da AUC do LCR relativamente à do plasma no que respeita à tiotepa é de 0,93. As concentrações de TEPA, o primeiro metabolito ativo da tiotepa notificado, no LCR e plasma são superiores às concentrações do composto principal.

Biotransformação

A tiotepa é submetida a um metabolismo hepático rápido e exaustivo, sendo possível detectar metabolitos na urina no espaço de 1 hora após a perfusão. Os metabolitos são fármacos alquilantes ativos, mas continua por elucidar o papel que estes desempenham na atividade antitumoral da tiotepa. A tiotepa é submetida a dessulfuração oxidativa através das famílias de isoenzimas CYP2B e CYP3A do citocromo P450, resultando no principal metabolito ativo TEPA (trietilenofosforamida). A quantidade total excretada de tiotepa e dos respectivos metabolitos identificados representa entre 54 e 100% da atividade alquilante total, o que indica a presença de outros metabolitos alquilantes.
Durante a conversão dos conjugados de GSH em conjugados de N-acetilcisteína, verifica-se a formação de conjugados de GSH, cisteinilglicina e cisteína. Estes metabolitos não estão presentes na urina e, se formados, o mais provável é que sejam excretados na bílis ou, como metabolitos intermediários, rapidamente convertidos em tiotepa-mercapturato.

Eliminação

A depuração total de tiotepa variou de 11,4 a 23,2 l/h/m^2. A meia-vida de eliminação variou de 1,5 a 4,1 horas. Os metabolitos identificados TEPA, monoclorotepa e tiotepa-mercapturato são todos excretados na urina. A excreção urinária de tiotepa e TEPA fica praticamente concluída ao fim de 6 e 8 horas, respectivamente. A recuperação urinária média de tiotepa e dos respectivos metabolitos é de 0,5% para o medicamento inalterado e monoclorotepa e de 11% para TEPA e tiotepa-mercapturato.

Linearidade/não linearidade

Não existem indícios claros de saturação dos mecanismos de depuração metabólica com doses altas de tiotepa.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de tiotepa em doses elevadas em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos de idade não parece diferir da notificada relativamente a crianças que recebem 75 mg/m^2 ou adultos que recebem doses semelhantes.

Disfunção renal

Não foram avaliados os efeitos da disfunção renal na eliminação de tiotepa.

Disfunção hepática

Não foram avaliados os efeitos da disfunção hepática no metabolismo e eliminação de tiotepa.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda. Foi demonstrado que a tiotepa é genotóxica *in vitro* e *in vivo* e carcinogênica em ratos.

Foi demonstrado que a tiotepa reduz a fertilidade e interfere com a espermatogênese nos ratos machos e diminui a função ovariana nas ratas. Foi teratogênica em ratos, além de letal para o feto em coelhos. Estes efeitos foram observados com doses inferiores às utilizadas nos seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIPATE® é contraindicada em paciente com hipersensibilidade a tiotepa e com o uso concomitante com a vacina contra a febre amarela e vacinas de bactérias e vírus vivos (Ver seção 6. Interações Medicamentosas).

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais de utilização

A consequência do tratamento com tiotepa de acordo com a dose e o regime recomendados é a mielossupressão profunda, que ocorre em todos os pacientes. Pode verificar-se o desenvolvimento de trombocitopenia, anemia ou granulocitopenia grave, ou qualquer combinação das mesmas. É necessário realizar frequentemente hemogramas completos, incluindo contagens diferenciais dos glóbulos brancos, e contagens de plaquetas durante o tratamento e até à recuperação. Deve-se utilizar o suporte de plaquetas e glóbulos vermelhos e recorrer-se a fatores de crescimento, como o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), conforme for indicado em termos médicos. Recomenda-se a realização diária de contagens de glóbulos brancos e de plaquetas durante a terapêutica com tiotepa e, após o transplante, durante pelo menos 30 dias.

Deve ponderar-se a utilização profiláctica ou empírica de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos, virais) para a prevenção e o controlo das infecções durante o período neutropênico.

A tiotepa não foi estudada em pacientes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é metabolizada principalmente através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando utilizada em pacientes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos pacientes com disfunção hepática grave. Quando do (ou em) tratamento de tais pacientes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas após o transplante, para uma detecção precoce de hepatotoxicidade.

Os pacientes que tenham recebido anteriormente radioterapia, igual ou superior a três ciclos de quimioterapia, ou transplante prévio de células tronco, podem ter risco acrescido de doença veno-oclusiva hepática (Ver seção 9).

É necessário tomar as devidas precauções nos pacientes com histórico de doenças cardíacas e a função cardíaca deve ser regularmente monitorada nos pacientes que estejam recebendo tiotepa.

É necessário tomar as devidas precauções nos pacientes com histórico de doenças renais devendo ser considerado o monitoramento periódico da função renal durante a terapêutica com tiotepa.

A tiotepa pode induzir toxicidade pulmonar, que pode ser acumulativa em relação aos efeitos causados por outros agentes citotóxicos (bussulfano, fludarabina e ciclofosfamida) (Ver seção 9).

Uma irradiação cerebral ou crânio-espinal prévia pode contribuir para reações tóxicas graves (por exemplo, encefalopatia).

O risco acrescido de uma malignidade secundária com tiotepa, um carcinogênico conhecido nos seres humanos, deve ser explicado ao doente.

Não é recomendada a utilização concomitante com vacinas vivas atenuadas (exceto as vacinas da febre amarela), fenitoína e fosfenitoína (Ver seção 6).

A tiotepa não deve ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. DIPATE® deve ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida (Ver seção 6).

Durante a utilização concomitante de tiotepa e inibidores de CYP2B6 ou CYP3A4, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados a nível clínico (Ver seção 6).

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina ou feminina. Os pacientes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação do esperma antes do início a terapêutica e não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à interrupção do tratamento (Fertilidade, gravidez e lactação).

DIPATE® 400 mg contém 1418 mg (61,6 mmol) de sódio por bolsa, equivalente a 70,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas

É provável que certas reações adversas da tiotepa, como tonturas, dor de cabeça e visão turva, possam afetar a sua capacidade de dirigir e de operar máquinas. Caso se sinta afetado, não dirija nem opere máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e deve- se realizar um teste de gravidez antes do início do tratamento. Os pacientes do sexo masculino não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano seguinte ao fim do tratamento (Ver seção 3 – Dados de Segurança Pré-clínica).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tiotepa durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a tiotepa, tal como a maior parte dos fármacos alquilantes, causa letalidade embriofetal e teratogenicidade (Ver seção 3 – Dados de Segurança Pré-clínica). Consequentemente, a tiotepa é contraindicada durante a gravidez.

Amamentação

É desconhecido se tiotepa é excretada no leite materno. Devido às suas propriedades farmacológicas e potencial toxicidade para os recém-nascidos/lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com tiotepa.

Fertilidade

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina e feminina. Os pacientes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação de esperma antes do início da terapêutica (Ver seção 3 – Dados de Segurança Pré-clínica).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações específicas com tiotepa

As vacinas de bactérias e vírus vivos não devem ser administradas a um doente que esteja recebendo um fármaco quimioterápico imunossupressor. Necessário aguardar pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

A tiotepa parece ser metabolizada através de CYP2B6 e CYP3A4. A administração concomitante com inibidores de CYP2B6 (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) ou de CYP3A4 (por exemplo, antifúngicos de tipo azol, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inibidores de protease) pode aumentar as concentrações plasmáticas de tiotepa e potencialmente diminuir as concentrações do metabolito ativo TEPA. A administração concomitante de indutores do citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital) pode aumentar o metabolismo da tiotepa, levando a concentrações plasmáticas aumentadas do metabolito ativo. Portanto, durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados clinicamente.

A tiotepa é um inibidor fraco da CYP2B6 e, por essa razão, pode aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas através da CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropiona, efavirenz e ciclofosfamida. A CYP2B6 catalisa a conversão metabólica da ciclofosfamida na respectiva forma ativa 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP) e, como tal, a administração concomitante de tiotepa pode conduzir a concentrações diminuídas de 4-OHCP ativa. Portanto, é necessário o monitoramento clínico durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos.

Contraindicações do uso concomitante

Vacina contra febre amarela: risco de doença generalizada fatal induzida por vacina.
De modo geral, vacinas de vírus e bactérias vivas não devem ser administradas a um paciente que esteja recebendo agente quimioterápico imunossupressor e pelo menos três meses devem transcorrer entre descontinuação da terapia e vacinação.

Uso concomitante não recomendado

Vacinas vivas atenuadas (exceto febre amarela): risco de doença sistêmica, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em indivíduos que já estão imunossuprimidos por sua doença subjacente. Uma vacina de vírus inativado deve ser usada sempre que possível (poliomielite).

Fenitoína: risco de exacerbação de convulsões resultantes da diminuição da fenitoína digestiva, absorção por medicamento citotóxico ou risco de aumento da toxicidade e perda de eficácia do medicamento citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína.

Uso concomitante a ser levado em consideração

Ciclosporina, tacrolimus: imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação. Agentes quimioterápicos alquilantes, incluindo tiotepa, inibem a pseudocolinesterase plasmática em 35% a 70%. A ação da succinilcolina pode ser prolongada por 5 a 15 minutos.

Tiotepa não deve ser administrado concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. O DIPATE® deve ser entregue após a conclusão de qualquer infusão de ciclofosfamida.

O uso concomitante de tiotepa e outros agentes mielossupressores ou mielotóxicos (ou seja, ciclofosfamida, melfalana, bussulfano, fludarabina, treossulfano) podem potencializar o risco de reações adversas hematológicas devido a perfis de toxicidade sobrepostos destes medicamentos.

Interação comum a todos os citotóxicos

Devido ao aumento do risco trombótico em caso de malignidade, o uso de tratamento anticoagulante é frequente. A alta variabilidade intra-individual do estado de coagulação durante a malignidade e a interação potencial entre anticoagulantes orais e quimioterapia anticâncer requer, se for decidido tratar o paciente com anticoagulantes orais, para aumentar a frequência do monitoramento do INR (tempo de protrombina).

Efeitos dos alimentos: Não foram realizados estudos para averiguar interação de tiotepa com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIPATE® deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C a 8°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

DIPATE® 15 mg e 100 mg após a reconstituição tem validade de 4 horas quando conservado entre 2°C a 8°C. Após a diluição tem validade de 24 horas quando conservado entre 2°C a 8°C e validade de 4 horas quando conservado a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição.
Se não for utilizado de imediato, o tempo e a condição de conservação antes da utilização são de responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores às condições supra indicadas, depois da diluição decorrer em condições assépticas controladas e validadas.

DIPATE® 400 mg

Do ponto de vista microbiológico, DIPATE® 400 mg deve ser utilizado imediatamente após a ativação da bolsa e reconstituição. A estabilidade química, física e microbiológica do medicamento reconstituído na bolsa ativada, foi demonstrado por 4 horas, a uma temperatura de 25°C. Se não for utilizado de imediato, o tempo e a condição de conservação antes da utilização são de responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores às condições supra indicadas, depois da reconstituição decorrer em condições assépticas controladas e validadas.

Características físicas e organolépticas:

DIPATE® 15mg e 100 mg é um pó branco.

DIPATE® 400 mg é um pó branco e seu solvente uma solução límpida e incolor.

Após a reconstituição, somente soluções incolores, sem qualquer material particulado, devem ser utilizadas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente apresentar opalescência, mas estas soluções ainda podem ser administradas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de DIPATE® deve ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento antes do transplante de células tronco hematopoiéticas.

A posologia de DIPATE® é indicada, em pacientes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCTH (autólogo ou alogênico) e doença.

Posologia em adultos TCTH

AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada de 2 a 4 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outrosmedicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CÂNCER DE MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CÂNCER DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCTH ALOGÊNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCTH alogênico, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCTH alogênico, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em pacientes pediátricos

TCTH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m^2/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCTH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCTH ALOGÊNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCTH alogênico, em função da associação com outros medicamentos quimioterápicos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m^2/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRATÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCTH alogênico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em Populações Especiais

Disfunção renal

Não foram realizados estudos em pacientes com disfunção renal. Na medida em que a tiotepa e os respectivos metabolitos são pouco excretados na urina, não se recomenda um ajuste de dose nos pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Contudo, recomenda-se precaução (Ver seções 5 e 3-farmacocinética).

Disfunção hepática

A tiotepa não foi estudada em pacientes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é principalmente metabolizada através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando este medicamento é utilizado em pacientes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos pacientes com disfunção hepática grave. O ajuste de dose não é recomendado em caso de alterações transitórias dos parâmetros hepáticos (Ver seção 5).

Idosos

A administração de tiotepa não foi especificamente estudada em pacientes idosos. Contudo, em estudos clínicos, uma percentagem de pacientes com idade superior a 65 anos recebeu a mesma dose cumulativa que os outros pacientes. Não foi considerado necessário qualquer ajuste de dose.

Precauções antes de manusear ou administrar o medicamento

Devem ser aplicados procedimentos para o manuseio e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical.
Tal como acontece com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de DIPATE® para evitar um contacto acidental com a pele ou as membranas mucosas.
Podem ocorrer reações tópicas associadas à exposição acidental a tiotepa. Por essa razão é aconselhável o uso de luvas na preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre acidentalmente em contato com a pele, esta deve ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre acidentalmente em contato com as membranas mucosas, estas devem ser lavadas cuidadosamente com água.

DIPATE® deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma perfusão intravenosa ao longo de 2 a 4 horas através de um cateter venoso central.

Para a apresentação de DIPATE® 400 mg, a bolsa só deve ser retirada da embalagem de alumínio imediatamente antes do uso. Se necessário, o ajuste da dose de DIPATE® deve ser feito conforme aplicação específica. No caso da dose calculada necessária ser superior a 400 mg, mas inferior a um múltiplo da mesma, deve ser adicionado os mg necessários dos frascos de DIPATE® utilizando uma porta dedicada de DIPATE® 400 mg.
Caso a dose calculada necessária seja inferior a 400 mg, deve ser retirado os mg desnecessários da solução 1 mg/mL totalmente reconstituída ou configurar uma bomba de infusão com a quantidade de medicamento a ser administrada em ml.

Cálculo da dose de DIPATE®

A administração de DIPATE® deve ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento antes do transplante de células tronco hematopoiéticas.
DIPATE® é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterápicos, em pacientes com doenças hematológicas ou tumores sólidos antes do TCTH.
A posologia de DIPATE® é indicada, em pacientes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCTH (autólogo ou alogénico) e doença. Caso seja necessário, tem de se proceder ao ajuste da dose de DIPATE® de acordo com a aplicação específica.

Incompatibilidades

DIPATE® é instável em meio ácido.
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Administração de DIPATE® 15mg e 100 mg

Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 1,5 mL (DIPATE® 15 mg) ou 10 mL (DIPATE® 100 mg) de água estéril para preparações injetáveis.
O volume total dos frascos reconstituídos a administrar deve em seguida ser diluído em 500 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) antes da administração (1000 mL no caso de a dose ser superior a 500 mg). Em crianças, se a dose for inferior a 250 mg, pode ser utilizado um volume apropriado da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de modo a obter uma concentração final de DIPATE® entre 0,5 e 1 mg/mL. Após a dissolução, cada mL da solução de DIPATE® terá uma concentração de 10 mg/mL.

Reconstituição de DIPATE® 15 mg

DIPATE® deve ser reconstituído com 1,5 mL de água estéril para preparações injetáveis.
Recomenda-se o uso de uma agulha 21G, ou equivalente.Utilizando uma seringa com agulha, recolha assepticamente 1,5 mL de água estéril para preparações injetáveis.
Injete o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis através da rolha de borracha.
Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injetáveis repetidamente. Só devem ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Reconstituição de DIPATE® 100 mg

DIPATE® tem de ser reconstituído com 10 mL de água estéril para preparações injetáveis.
Recomenda-se o uso de uma agulha 21G, ou equivalente. Utilizando uma seringa com agulha, recolha assepticamente 10 mL de água estéril para preparações injetáveis.
Injete o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis através da rolha de borracha.
Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injetáveis repetidamente. Só tem de ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional na bolsa de perfusão

A solução reconstituída é hipotônica e devem ser diluídas antes da administração com 500 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) (1000 mL no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) de modo a obter uma concentração final de DIPATE® entre 0,5 e 1 mg/mL.

Administração

DIPATE® solução para infusão deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração. Soluções contendo precipitação devem ser descartadas.
Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).
A solução de perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

Administração de DIPATE® 400 mg

Ativação e reconstituição

DIPATE® 400 mg deve ser reconstituído com 400 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). A solução reconstituída final é obtida após a quebra do selo destacável de bolsa de câmara dupla e misturando o conteúdo (pó e solvente) até a completa dissolução do pó.
Após reconstituição com o solvente, cada mL de solução contém 1 mg de tiotepa. Somente soluções incolores, sem qualquer material particulado, devem ser utilizadas.

Para Ajustes da dose calculados de acordo com a posologia a ser administrada, pode ser necessário um ajuste por retirada ou adição da solução, conforme segue:

- retirada (se a dose necessária for inferior a 400 mg) retirar um volume adequado da solução reconstituída (1 mg/mL), conforme necessário, com uma seringa graduada usando a porta luer (Passo 5 das Instruções de Uso) ou configurar uma bomba de infusão com a quantidade de medicamento a ser administrada em mL;

- adição (se a dose necessária for superior a 400 mg), o volume apropriado da solução reconstituída dos frascos de DIPATE® 15 mg ou 100 mg (10 mg/mL) deve ser transferido para a bolsa de infusão de DIPATE® 400 mg através da porta luer dedicada (Passo 5 das Instruções de Uso).

Administração.

DIPATE® solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente para detectar a presença de partículas antes de ser administrada. As soluções que contêm precipitado devem ser eliminadas.
A solução para perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

DIPATE® deve ser administrado em condições assépticas como uma perfusão de 2 a 4 horas, à temperatura ambiente (cerca de 25ºC) e em condições de iluminação normais.
Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 mL da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Preparação da bolsa flexível multicâmara para administração:

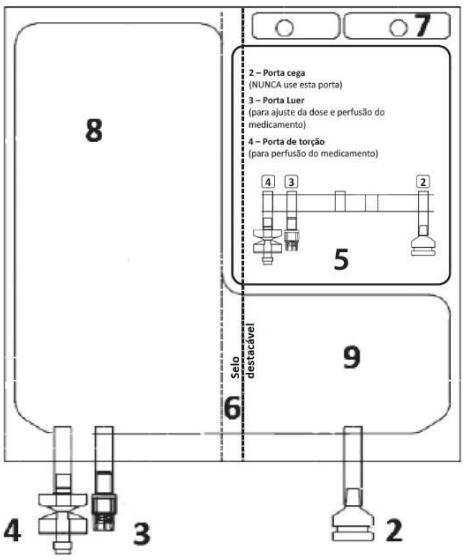
Antes de administrar o produto da bolsa flexível multicâmara ao paciente, consulte as instruções de uso nos painéis abaixo:

Figura A

1 – Entalhe da bolsa protetora.

Figura B

2 – Porta cega (NUNCA use esta porta);
3 – Porta *Luer;*
4 – Porta de torção;
5 – Zona do rótulo;
6 – Selo destacável (Tem de ser rompido para ativar);
7 – Orifício (Para pendurar a bolsa);
8 – Câmara do solvente;
9 – Câmara do pó.



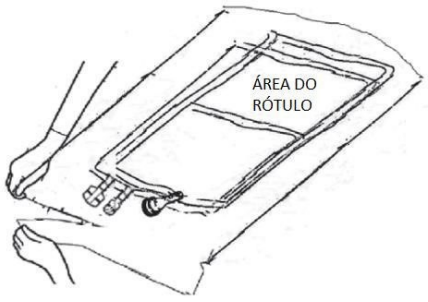
1 – RETIRE A BOLSA PROTETORA

a) Coloque a bolsa numa superfície limpa e estável antes de abrir;

b) Rasgue pelo entalhe da bolsa protetora, localizado perto das portas **(Figura A – ponto 1);**

c) Abra pelo lado mais curto para acessar a bolsa interior, como ilustrado na **Figura C.**

Figura C



d) Retire a bolsa flexível de câmara dupla do acondicionamento secundário de alumínio e desdobre a bolsa. **Figura D.**

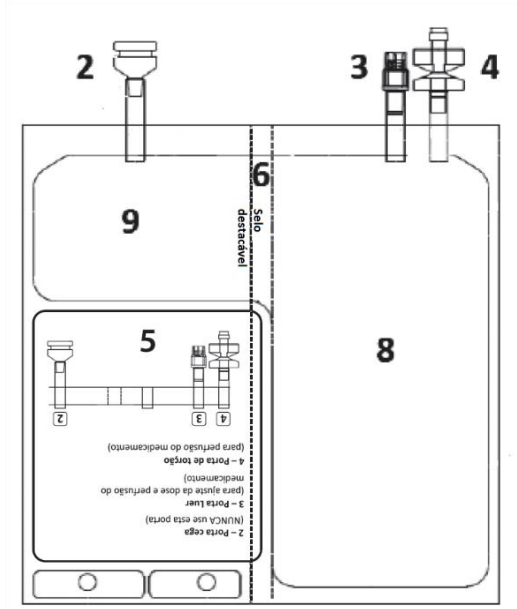
Figura D

2 – INSPECIONE A BOLSA ANTES DA ATIVAÇÃO.

Coloque a bolsa numa superfície limpa e estável com o texto virado para cima e as portas apontadas para a direção oposta a si, como ilustrado na **Figura E**. Verifique que não existem quaisquer fugas de líquido ou medicamento pelas portas de ligação **2, 3, 4** e da câmara **8, 9.**

Confirme a integridade do selo destacável **6**, verificando a ausência de líquido na câmara **9**.

Figura E

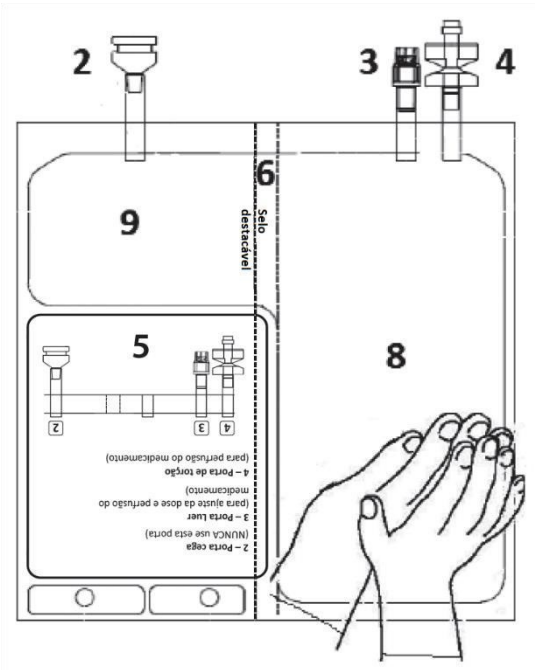


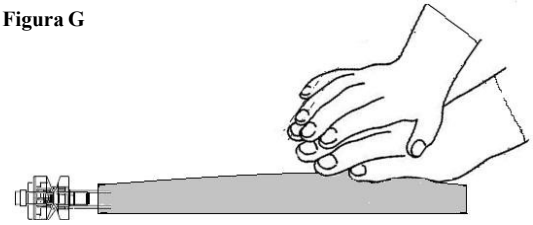
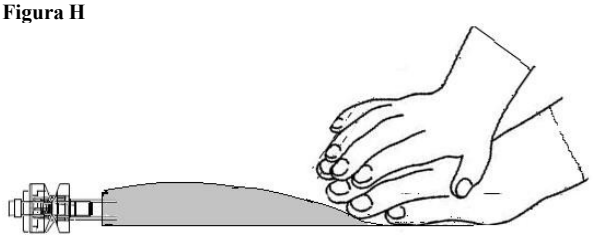
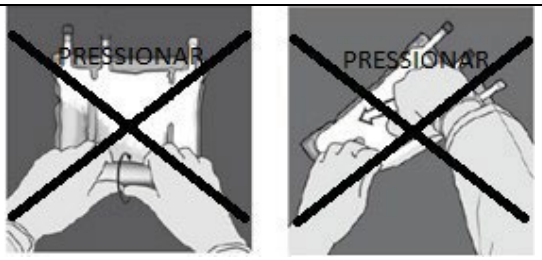
3 – ATIVE A BOLSA.

Sobreponha as mãos, sobre a parte inferior da câmara **8** (como ilustrado na **Figura F**).

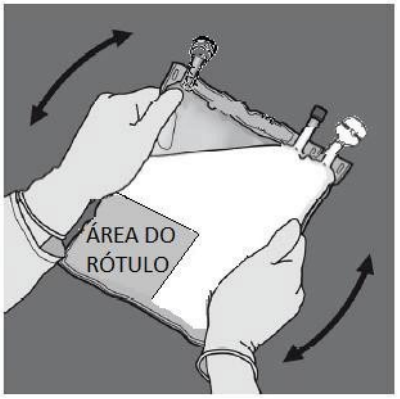
Pressione firmemente de modo a aplicar uma pressão uniforme até o selo destacável ser totalmente ativado (pode demorar até 5 segundos de pressão contínua para quebrar o selo destacável **6**).

Figura F

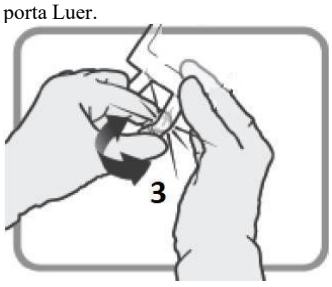
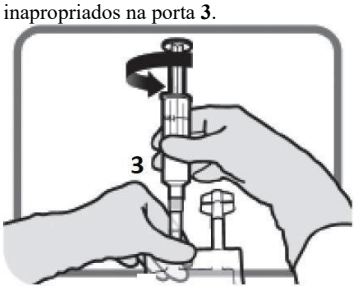
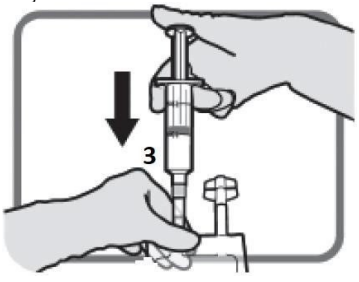


BOLSA ANTES DA ATIVAÇÃO	BOLSA DEPOIS DA ATIVAÇÃO
Figura G 	**Figura H** 
NÃO aperte nem pressione a bolsa com força.	**Figura I** 

4 – INSPECIONE A BOLSA PARA CONFIRMAR A ATIVAÇÃO.

Verifique se o selo destacável **6** já está completamente ativado. As câmaras **8** e **9** estão fundidas. **Figura J** 	Misture suavemente até a dissolução completa do medicamento. **Figura K** 

5 – AJUSTE DA DOSE – Consulte a secção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Identifique a porta Luer 3, se for necessário corrigir a dose. Retire a tampa plástica da porta Luer.  **Figura L**	Enrosque o dispositivo Luer Lock, como ilustrado na **Figura M**. Não use dispositivos Luer Lock inapropriados na porta **3**.  **Figura M** Certifique-se de que a ligação está bem feita e apertada.	Proceda ao ajuste da dose, de acordo com a secção 8.  **Figura N** Desenrosque o dispositivo assim que terminar. Coloque a tampa de plástico na porta Luer **3** antes de proceder com a perfusão.

6 – LIGAÇÃO – O conjunto de perfusão pode ser ligado a bolsa através do conector Luer ou do conector de pico.

OPÇÃO A – CONECTOR COM PICO

Identifique a porta de torção **4**, no caso de um conjunto de perfusão com pico.
Torça a tampa de plástico antes de introduzir o pico.

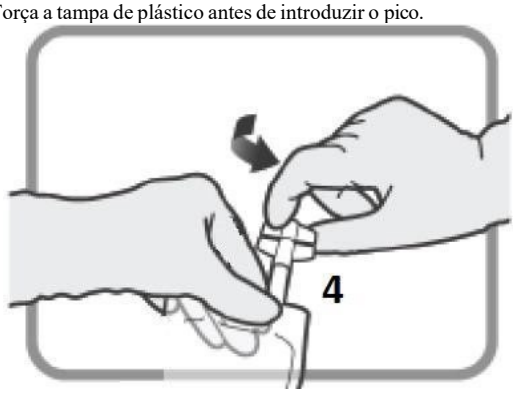


Figura O

Introduza o conector com pico.

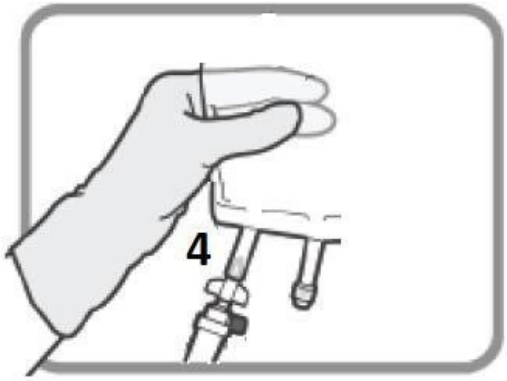


Figura P

OPÇÃO B – CONECTOR *LUER*

Selecione a tampa da porta Luer **3**, no caso de um conjunto de perfusão com conector Luer.
Retire a tampa de plástico da porta Luer **3** antes de ligar o conector Luer.

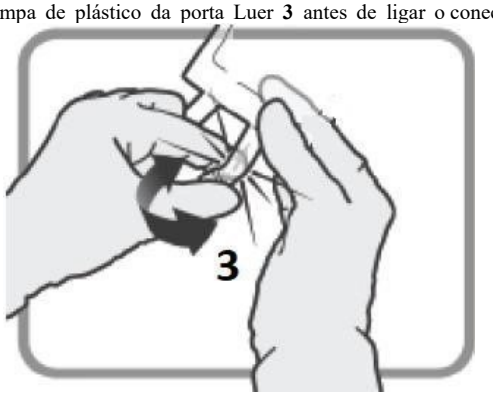


Figura Q

Introduza o conector Luer.

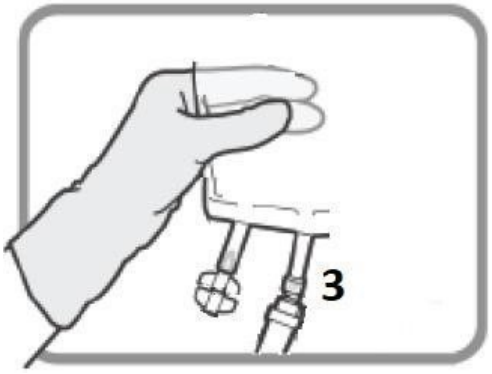


Figura R

Certifique-se de que a ligação está muito bem feita e apertada.

7 – PENDURE A BOLSA

Pendure a bolsa pelo orifício **7**.

Figura S

Eliminação

DIPATE® destina-se a uma utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados adequadamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tiotepa foi estudada através de uma revisão de reações adversas notificadas em dados publicados a partir de ensaios clínicos. Nestes estudos, um total de 6588 pacientes adultos e 902 pacientes pediátricos receberam tiotepa para o tratamento de condicionamento antes do transplante de células tronco hematopoiéticas.
As toxicidades graves que envolvem os sistemas hematológico, hepático e respiratório foram consideradas as consequências esperadas do regime de condicionamento e processo de transplante. Estas incluem infecção e doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) que, apesar de não estarem diretamente ligadas, foram as principais causas de morbilidade e mortalidade, sobretudo no TCTH alogênico.
As reações adversas notificadas com mais frequência nos diferentes tratamentos de condicionamento com tiotepa são: infecções, citopenia, DECH aguda e DECH crónica, doenças gastrointestinais, cistite hemorrágica e inflamação das mucosas.

Leucoencefalopatia

Foram observados casos de leucoencefalopatia, após tratamento com tiotepa, em pacientes adultos e pediátricos submetidos anteriormente a múltiplas sessões de quimioterapia, incluindo metotrexato e radioterapia. Alguns casos tiveram desfecho fatal.

Lista tabelada de reações adversas Adultos

As reações adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos pacientes adultos com frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência é definida como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000 a <1/100), raros (≥1/10 000 a <1/1 000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Aumento da suscetibilidade a infecções Sepsis		Síndrome de choque tóxico	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Doenças do sistema imunológico	Doença do enxerto contra hospedeiro aguda Doença do enxerto contra hospedeiro crônica	Hipersensibilidade		
Doenças endócrinas		Hipopituitarismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Diminuição do apetite Hiperglicemia			
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado de confusão Alterações do estado mental	Ansiedade	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias Visão turva Encefalopatia Convulsões Parestesia	Aneurisma intracraniano Perturbação extrapiramidal Perturbação cognitiva Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatia
Afeções oculares	Conjuntivite	Cataratas		
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição Ototoxicidade Zumbido			
Cardiopatias	Arritmia	Taquicardia Insuficiência cardíaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Vasculopatias	Linfoedema Hipertensão	Hemorragias Embolia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Síndrome de pneumonia idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tosse Pneumonite	Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Esofagite Vómitos Diarreia Dispepsia Dor abdominal Enterite Colite	Obstipação Perfuração gastrointestinal Íleo	Úlcera gastrointestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva Hepatomegalia Icterícia			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopécia	Eritema	Perturbações da pigmentação Psoríase eritrodérmica	Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia Mialgia Artralgia			
Doenças renais e urinárias	Cistite hemorrágica	Disúria Oligúria Insuficiên cia renal Cistite Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Azoospermia Amenorreia Hemorragia vaginal	Sintomas de menopausa Infertilidade feminina Infertilidade masculina		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Astenia Arrepios Edema generalizado Inflamação no local da perfusão Dor no local da perfusão Inflamação das mucosas	Falência multi-orgânica Dor		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de amilase	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Aumento dos níveis de gama- glutamiltransferas e Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase		

População pediátrica

As reações adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos pacientes pediátricos com uma frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000 a <1/100), raros (≥1/10 000 a <1/1 000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Aumento da susceptibilidade a infecções Sepsis	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Doenças do sistema imunológico	Doença do enxerto contra hospedeiro aguda Doença do enxerto contra hospedeiro crónica		
Doenças endócrinas	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do estado mental	Alteração mental devido à estado clínico geral	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Encefalopatia Convulsões Hemorragia cerebral Deterioração da memória Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatia
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição		
Cardiopatias	Paragem cardíaca	Insuficiência cardiovascular Insuficiência cardíaca	
Vasculopatias	Hemorragia	Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonite	Síndrome de pneumonia idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Paragem respiratória	Hipertensão arterial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Vómitos Diarreia Dor abdominal	Enterite Obstrução intestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva	Insuficiência hepática	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Eritema Descamação Perturbações da pigmentação		Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atraso do crescimento		
Doenças renais e urinárias	Perturbações da bexiga	Insuficiência renal Cistite hemorrágica	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Inflamação das mucosas Dor Falência multiorgânica		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Níveis anómalos de electrólitos no sangue Aumento da relação do tempo de protrombina,	

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Não há qualquer ocorrência de sobredosagem de tiotepa. A mieloablação e a pancitopenia são as reações adversas mais importantes em caso de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a tiotepa. O estado hematológico deve ser monitorizado com rigor e devem ser instituídas fortes medidas de suporte, conforme se revelar indicado do ponto de vista médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5832.0005

Importado, registrado e comercializado por:
MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda.
Rua Alameda Santos nº 1893, Conj. 81 - CEP 01419-100 -
Jardim Paulista, São Paulo/SP
CNPJ: 19.501.429/0001-90

Produzido por:
DIPATE® 15 mg e 100 mg: BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Áppia Km 65,561, 04013 Latina Scalo (LT) Itália.

DIPATE® 400 mg: NerPharMa S.r.l., Viale Pasteur 10, 20014 Nerviano (MI), Itália.

Embalado (emb. secundária) por:
CIT S.r.l: Via Primo Villa 17 - 20875 Burago di Molgora (MB), Itália.

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 591 2745

Venda sob prescrição

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/04/2026.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/05/2024	0618627/24-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens Dizeres legais	VPS	15 mg frasco-ampola
06/11/2024	1529685/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Dizeres legais Todos os itens	VPS	15 mg frasco-ampola 100 mg frasco- ampola e 400 mg bolsa
11/12/2024	1694097/24+2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	15 mg frasco-ampola 100 mg frasco- ampola 400 mg bolsa
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	- 22/09/2025	- 1259316/25-4	- 70798 -AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	- 16/10/2025	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres legais	VPS	15 mg frasco-ampola 100 mg frasco-ampola 400 mg bolsa
22/12/2025	1637747/25-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	Todos os itens	VPS	15 mg frasco-ampola 100 mg frasco-

		de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12							ampola 400 mg bolsa