

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține tiotepa 15 mg.

În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține tiotepa 100 mg.

În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă cristalină.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TEPADINA este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:

- cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursor hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în afecțiuni hematologice la pacienți adulți, adolescenți și copii;
- când chimioterapia în doză mare însoțită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienți adulți, adolescenți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea TEPADINA trebuie supravegheată de un medic cu experiență în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursor hematopoietice.

Doze

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienți cu afecțiuni hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de TEPADINA sunt recomandate, la pacienți adulți, adolescenți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m² / zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m² / zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m² / zi (3,38 mg/kg / zi) la 300 mg/m² / zi (8,10 mg/kg / zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m² / zi (5 mg/kg / zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m² / zi (4,05 mg/kg / zi) la 250 mg/m² / zi (6,76 mg/kg / zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogen cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECȚIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece tiotepa și metaboliții săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienți vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, o proporție de pacienți cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeași doză cumulativă ca și ceilalți pacienți. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

TEPADINA trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Fiecare flacon de TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) sau 10 ml (TEPADINA 100 mg) apă sterilă pentru preparate injectabile. Volumul total al flacoanelor reconstituite care urmează a fi administrate trebuie apoi diluat în 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de administrare (1000 ml dacă doza depășește 500 mg). La copii, în cazul în care doza nu depășește 250 mg, poate fi folosit un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația TEPADINA finală între 0,5 și 1 mg/ml. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului suplimentară înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.
Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene și cu vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Consecința tratamentului cu tiotepa la doza și schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care se produce la toți pacienții. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinație dintre acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograme complete, incluzând leucograme diferențiale și determinarea numărului de trombocite, în timpul tratamentului și până la recuperare. Conform indicațiilor medicale trebuie să se efectueze transfuzii cu masă trombocitară și eritrocitară, precum și să se utilizeze factori de creștere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă leucograme și determinări zilnice ale numărului de trombocite în timpul terapiei cu tiotepa și post-transplant timp de cel puțin 30 de zile.

Utilizarea profilactică sau empirică a antiinfecțioaselor (bacteriene, micotice, virale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor în timpul perioadei neutropenice.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. La tratarea acestor pacienți, se recomandă monitorizarea cu regularitate a transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline și a bilirubinei în urma transplantului, pentru detectarea timpurie a hepatotoxicității.

Pacienții care au efectuat în prealabil radioterapie, minim trei cicluri de chimioterapie sau transplant prealabil de celule precursorare pot fi expuși unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie dat dovadă de prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiace, iar funcția cardiacă trebuie monitorizată cu regularitate la pacienții tratați cu tiotepa.

Este necesară prudență la pacienți cu antecedente de boli renale și trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa ar putea induce toxicitate pulmonară care ar putea avea un efect aditiv la efectele produse de alți agenți citotoxici (busulfan, fludarabină și ciclofosamidă) (vezi pct. 4.8).

Iradierea cerebrală anterioară sau iradierea craniospinală poate contribui la reacții toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină și fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa și inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenților alchilanți, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați sau la femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei și nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni specifice cu tiotepa

Vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un agent chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat prin CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină și inhibitori de protează) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale tiotepa și eventual scăderea concentrațiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentrații plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa și aceste medicamente, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 și, ca urmare, poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz și ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4-hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina așadar scăderea concentrațiilor 4-OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa și acestor medicamente.

Administrarea concomitentă este contraindicată

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală generalizată fatală indusă de vaccin.

În general, vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil fatală. Acest risc este mai mare la subiecții care prezintă deja imunosupresie din cauza afecțiunii preexistente.

În schimb trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită).

Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de diminuarea absorbției digestive a fenitoinii de către medicamentul citotoxic sau risc de creștere a toxicității și de pierdere a eficacității medicamentului citotoxic datorită metabolizării hepatice intensificate de către fenitoină.

Administrare concomitentă trebuie avută în vedere

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, inclusiv tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Acțiunea succinilcolinei poate fi prelungită cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamidă când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa și alte medicamente mielosupresive sau mielotoxice (adică, ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potența riscul de reacții adverse hematologice datorită suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacțiune comună tuturor medicamentelor citotoxice

Ca urmare a creșterii riscului trombotic în caz de neoplazie, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecvent. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în timpul neoplaziei și potențiala interacțiune dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulate orale, creșterea frecvenței de monitorizare a INR (raportul normalizat internațional).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile de vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și un test de sarcină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului. Pacienții bărbați nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, cauzează letalitate embriofetală și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tiotepa se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăților sale farmacologice și potențialei toxicități pentru nou născut / sugarul hrănit la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea

Ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TEPADINA are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețeală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze aceste funcții.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6588 pacienți adulți și 902 copii și adolescenți au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice.

Toxicități grave care au afectat sistemele hematologic, hepatic și respirator au fost considerate consecințe previzibile ale regimului de pregătire și procesului de transplantare. Acestea includ infecție și boala grefă-contra-gazdă (GVHD) care, deși nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidității și mortalității, în special în cazul HPCT cu celule alogene.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecții, citopenie, GvHD acută și GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamația mucoaselor.

Leucoencefalopatie

După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, copii și adolescenți cu multiple tratamente chimioterapeutice anterioare, inclusiv metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut rezultate letale.

Tabelul reacțiilor adverse

Adulți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienți adulți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis		Sindrom de șoc toxic	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă- contra-gazdă acută Boală grefă- contra-gazdă cronică	Hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		Hipopituitarism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Apetit alimentar scăzut Hiperglicemie			
Tulburări psihice	Stare de confuzie Modificări ale stării psihice	Anxietate	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee Vedere încețoșată Encefalopatie Convulsii Parestezie	Anevrism intracranian Tulburare extrapiramidală Tulburare cognitivă Hemoragie cerebrală		Leucoencefalopatie
Tulburări oculare	Conjunctivită	Cataractă		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz Ototoxicitate Acufene			
Tulburări cardiace	Aritmie	Tahicardie Insuficiență cardiacă	Cardiomiopatie Miocardită	
Tulburări vasculare	Limfedem Hipertensiune arterială	Hemoragie Embolie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Sindromul pneumoniei idiopatice Epistaxis	Edem pulmonar Tuse Pneumonită	Hipoxie	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Stomatită Esofagită Vărsături Diaree Dispepsie Dureri abdominale Enterită Colită	Constipație Perforație gastro-intestinală Ileus	Ulcer gastro-intestinal	
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică Hepatomegalie Icter			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Alopecie	Eritem	Tulburări de pigmentare Psoriazis eritrodermic	Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale Mialgie Artralgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită hemoragică	Disurie Oligurie Insuficiență renală Cistită Hematurie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Azoospermie Amenoree Hemoragie vaginală	Simptome de menopauză Infertilitate la femei Infertilitate la bărbați		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Astenie Frisoane Edem generalizat Inflamarea locului de injectare Durere la locul de injectare Inflamare a mucoaselor	Insuficiență multiplă de organe Durere		
Investigații diagnostice	Creștere în greutate Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii amilazei sanguine	Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a uremiei Creștere a valorii gama-glutamil-transferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline din sânge Creștere a valorii aspartat aminotransferazei		

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la copii și adolescenți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis	Purpură trombocitopenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă-contra-gazdă acută Boală grefă-contra-gazdă cronică		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Hipopituitarism Hipogonadism Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Modificări ale stării psihice	Tulburare psihică datorată unei afecțiuni medicale generale	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Encefalopatie Convulsii Hemoragie cerebrală Afectarea memoriei Pareză	Ataxie	Leucoencefalopatie
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz		
Tulburări cardiace	Stop cardiac	Insuficiență cardiovasculară Insuficiență cardiacă	
Tulburări vasculare	Hemoragie	Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită	Sindromul pneumoniei idiopatice Hemoragie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Hipoxie Stop respirator	Hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață Stomatită Vărsături Diaree Dureri abdominale	Enterită Ocluzie intestinală	
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică	Insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Eritem Descuamare Tulburări de pigmentare		Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Retard de creștere		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Afecțiuni ale vezicii urinare	Insuficiență renală Cistită hemoragică	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Inflamare a mucoaselor Durere Insuficiență multiplă de organe		
Investigații diagnostice	Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii alanin aminotransferazei	Creștere a uremiei Valori anormale ale electroliților sanguini Creștere a raportului timpului de protrombină	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradoze de tiotepa. Cele mai importante reacții adverse preconizate în caz de supradozaj sunt mieloablația și pancitopenia.

Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și trebuie instituite măsuri de susținere energice, după cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acțiune

Tiotepa este un medicament citotoxic polifuncțional înrudit din punct de vedere chimic și farmacologic cu nitrogen-muștar. Se consideră că acțiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, ca și în cazul terapiei prin iradiere, rup legăturile de ADN, de exemplu, prin alchilarea guaninei la nivelul N-7, ruperea legăturii dintre baza purinică și zahăr și eliberarea guaninei alchilate.

Siguranță și eficacitate clinică

Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducția și, în mod ideal, eradicarea bolii. Tiotepa are ca toxicitate limitantă a dozei ablația medulară, permițând o creștere semnificativă a dozei cu infuzia de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să fie

suficient de imunosupresiv și mieloablativ pentru a contracara respingerea grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa mărește imunosupresia și mieloablația primitorului, consolidând astfel prinderea transplantului; acest lucru compensează pierderea efectelor GvL (grefă-contra-leucemie) asociate cu GvHD. Ca medicament alchilant, tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creșterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creștere a concentrației de medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară în pofida creșterii dozei dincolo de limitele dozelor mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând în asociere cu alte medicamente chimioterapice înainte de HPCT cu celule autologe și alogene.

Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT cu celule autologe

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative. *Supraviețuirea fără boală (SFB):* A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 29% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 și 63 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% și 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 21% la 1 an, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Tumori solide

Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative. *Supraviețuirea fără boală (SFB):* Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu tumori solide.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% și 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 30% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 și 87 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 7,4%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: Prinderea transplantului a fost obținută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate și s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.

GvHD (boală grefă-contra-gazdă): toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidență mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% și 24%).

Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an și până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă

mai mici de 40% la 5 ani și 10 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 31% și 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 și 120 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): au fost raportate valori mici, confirmând siguranța tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Copii și adolescenți

HPCT cu celule autologe

Tumori solide

Prinderea transplantului: A fost obținută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa. *Supraviețuirea fără boală (SFB)*: Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% și 70% în studiile raportate. Având în vedere că toți pacienții au fost tratați pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de condiționare care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu tumori solide.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% și 57%. Având în vedere că toți pacienții prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 17% și 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 și 99,6 luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 18%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la copii și adolescenți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: A fost obținută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecțiunile hematologice.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 50% și 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 și 121 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 30%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la copii și adolescenți cu afecțiuni hematologice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tiotepa este absorbit în mod nesigur din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuție

Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice ale substanței active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuție rapidă.

Volumul de distribuție al tiotepa este mare și a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m² până la 75 l/m², indicând distribuția în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuție al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Frația nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au raportat o legare nesemnificativă a tiotepa de gamaglobulină și o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obținută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR față de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentrațiile LCR și plasmatică ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depășesc concentrațiile compusului părinte.

Metabolizare

Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide și extensive, metabolizării putând fi detectați în urină în decurs de 1 oră de la perfuzie. Metabolizării sunt agenți alchilanți activi, dar rolul pe care îl au aceștia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiopepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B și CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa și a metabolizării săi identificați reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezența altor metabolizări alchilanți. În timpul conversiei conjugatilor de glutation (GSH) în conjugatili de N-acetilcisteină, se formează conjugatili de GSH, cisteinilglicină și cisteină. Acești metabolizării nu sunt întâlniți în urină și, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metabolizării intermediari convertiți rapid în tiotepa-mercaptopurină.

Eliminare

Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 și 23,2 l/h/m². Timpul de înjumătățire prin eliminare a variat de la 1,5 la 4,1 ore. Metabolizării identificați, TEPA, monoclorotepa și tiotepa-mercaptopurină, se excretă în urină. Excreția urinară a tiotepa și TEPA este aproape încheiată după 6, respectiv, 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa și a metabolizării săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat și monoclorotepa și de 11% pentru TEPA și tiotepa-mercaptopurină.

Linearitate/Non-linearitate

Nu există dovezi clare ale saturației mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 și 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii tratați cu 75 mg/m² sau la adulți tratați cu doze similare.

Disfuncție renală

Efectele disfuncției renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

Disfuncție hepatică

Efectele disfuncției hepatice asupra metabolizării și eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii convenționale de toxicitate acută și după doze repetate.

S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* și *in vivo* și cancerigenă la șoareci și șobolani.

S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea și interferează cu spermatogeneza la șoareci masculi și că afectează funcția ovariană la șoareci femele. Produsul a fost teratogen la șoareci și șobolani și fetoletal la iepuri. Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

TEPADINA este instabil în mediu acid.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a produsului după reconstituire a fost demonstrată pentru 8 ore dacă se păstrează la 2°C -8°C.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a produsului după diluare a fost demonstrată pentru 24 de ore dacă se păstrează la 2°C -8°C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după diluare. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus dacă diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

După reconstituire și diluare

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc (clorobutil), conținând tiotepa 15 mg.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc (butil), conținând tiotepa 100 mg.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea TEPADINA

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Reconstituire TEPADINA 15 mg

TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectați conținutul seringii în flacon prin dopul din cauciuc.

Retrageți seringă și acul și omogenizați manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Reconstituire TEPADINA 100 mg

TEPADINA trebuie reconstituit cu 10 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectați conținutul seringii în flacon prin dopul din cauciuc.

Retrageți seringă și acul și omogenizați manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată și mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația TEPADINA finală între 0,5 și 1 mg/ml.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.

Înainte de și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/001
EU/1/10/622/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 15 martie 2010

Data ultimei actualizări 17 noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Excipienți cu efect cunoscut

La momentul reconstituirii, fiecare pungă conține 709 mg (30,8 mmol) sodiu.

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Excipienți cu efect cunoscut

La momentul reconstituirii, fiecare pungă conține 1418 mg (61,6 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere: pulbere de culoare albă.

Solvent: soluție limpede, fără particule vizibile, pH 4,5-7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TEPADINA este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:

- cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în afecțiuni hematologice la pacienți adulți, adolescenți și copii;
- când chimioterapia în doză mare însoțită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienți adulți, adolescenți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea TEPADINA trebuie supravegheată de un medic cu experiență în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice.

Doze

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienți cu afecțiuni hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de TEPADINA sunt recomandate, la pacienți adulți, adolescenți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogen cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECTIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece tiotepa și metaboliții săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienți vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, o porție de pacienți cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeași doză cumulativă ca și ceilalți pacienți. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

TEPADINA este numai pentru administrare intravenoasă. TEPADINA trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Punga trebuie scoasă din învelitoarea de aluminiu numai imediat înainte de utilizare.

TEPADINA 200 mg

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 200 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat pentru administrarea de TEPADINA 200 mg.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 200 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

TEPADINA 400 mg

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 400 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat pentru administrarea de TEPADINA 400 mg.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 400 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene și cu vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Consecința tratamentului cu tiotepa la doza și schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care se produce la toți pacienții. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinație dintre acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograme complete, incluzând leucograme diferențiale și determinarea numărului de trombocite, în timpul tratamentului și până la recuperare. Conform indicațiilor medicale trebuie să se efectueze transfuzii cu masă trombocitară și eritocitară, precum și să se utilizeze factori de creștere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă leucograme și determinări zilnice ale numărului de trombocite în timpul terapiei cu tiotepa și post-transplant timp de cel puțin 30 de zile.

Utilizarea profilactică sau empirică a antiinfecțioaselor (bacteriene, micotice, virale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor în timpul perioadei neutropenice.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. La tratarea acestor pacienți, se recomandă monitorizarea cu regularitate a transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline și a bilirubinei în urma transplantului, pentru detectarea timpurie a hepatotoxicității.

Pacienții care au efectuat în prealabil radioterapie, minim trei cicluri de chimioterapie sau transplant prealabil de celule precursorare pot fi expuși unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie dat dovadă de prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiace, iar funcția cardiacă trebuie monitorizată cu regularitate la pacienții tratați cu tiotepa.

Este necesară prudență la pacienți cu antecedente de boli renale și trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa ar putea induce toxicitate pulmonară care ar putea avea un efect aditiv la efectele produse de alți agenți citotoxici (busulfan, fludarabină și ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Iradieră cerebrală anterioară sau iradierea craniospinală poate contribui la reacții toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină și fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa și inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenților alchilanți, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați sau la femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei și nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

TEPADINA 400 mg conține sodiu 1418 mg (61,6 mmol) per pungă, echivalent cu 70,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

TEPADINA 200 mg conține sodiu 709 mg (30,8 mmol) per pungă, echivalent cu 35,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni specifice cu tiotepa

Vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un agent chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat prin CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină și inhibitori de protează) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale tiotepa și eventual scăderea concentrațiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentrații plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa și aceste medicamente, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 și, ca urmare, poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz și

ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4-hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina așadar scăderea concentrațiilor 4-OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa și acestor medicamente.

Administrarea concomitentă este contraindicată

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală generalizată fatală indusă de vaccin.

În general, vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil fatală. Acest risc este mai mare la subiecții care prezintă deja imunosupresie din cauza afecțiunii preexistente.

În schimb trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită).

Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de diminuarea absorbției digestive a fenitoinii de către medicamentul citotoxic sau risc de creștere a toxicității și de pierdere a eficacității medicamentului citotoxic datorită metabolizării hepatice intensificate de către fenitoină.

Administrare concomitentă trebuie avută în vedere

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, inclusiv tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Acțiunea succinilcolinei poate fi prelungită cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamidă când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa și alte medicamente mielosupresive sau mielotoxice (adică, ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potența riscul de reacții adverse hematologice datorită suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacțiuni comune tuturor medicamentelor citotoxice

Ca urmare a creșterii riscului trombotic în caz de neoplazie, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecvent. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în timpul neoplaziei și potențiala interacțiune dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulate orale, creșterea frecvenței de monitorizare a INR (raportul normalizat internațional).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile de vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și un test de sarcină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului. Pacienții bărbați nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, cauzează letalitate embriofetală și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tiotepa se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăților sale farmacologice și potențialei toxicități pentru nou născut / sugarul hrănit la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea

Ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TEPADINA are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețeală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze aceste funcții.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6 588 pacienți adulți și 902 copii și adolescenți au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice.

Toxicități grave care au afectat sistemele hematologic, hepatic și respirator au fost considerate consecințe previzibile ale regimului de pregătire și procesului de transplantare. Acestea includ infecție și boala grefă-contra-gază (GVHD) care, deși nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidității și mortalității, în special în cazul HPCT cu celule alogene.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecții, citopenie, GvHD acută și GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamația mucoaselor.

Leucoencefalopatie

După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, copii și adolescenți cu multiple tratamente chimioterapeutice anterioare, inclusiv metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut rezultate letale.

Tabelul reacțiilor adverse

Adulți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienți adulți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis		Sindrom de șoc toxic	

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală greșă- contra-gazdă acută Boală greșă- contra-gazdă cronică	Hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		Hipopituitarism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Apetit alimentar scăzut Hiperglicemie			
Tulburări psihice	Stare de confuzie Modificări ale stării psihice	Anxietate	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee Vedere încețoșată Encefalopatie Convulsii Parestezie	Anevrism intracranian Tulburare extrapiramidală Tulburare cognitivă Hemoragie cerebrală		Leucoencefalopatie
Tulburări oculare	Conjunctivită	Cataractă		
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz Ototoxicitate Acufene			
Tulburări cardiace	Aritmie	Tahicardie Insuficiență cardiacă	Cardiomiopatie Miocardită	
Tulburări vasculare	Limfedem Hipertensiune arterială	Hemoragie Embolie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Sindromul pneumoniei idiopatice Epistaxis	Edem pulmonar Tuse Pneumonită	Hipoxie	
Tulburări gastro-intestinale	Grețură Stomatită Esofagită Vărsături Diaree	Constipație Perforație gastro-intestinală Ileus	Ulcer gastro-intestinal	

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Dispepsie Dureri abdominale Enterită Colită			
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică Hepatomegalie Icter			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Alopecie	Eritem	Tulburări de pigmentare Psoriazis eritrodermic	Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale Mialgie Artralgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită hemoragică	Disurie Oligurie Insuficiență renală Cistită Hematurie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Azoospermie Amenoree Hemoragie vaginală	Simptome de menopauză Infertilitate la femei Infertilitate la bărbați		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Astenie Frisoane Edem generalizat Inflamarea locului de injectare Durere la locul de injectare Inflamare a mucoaselor	Insuficiență multiplă de organe Durere		
Investigații diagnostice	Creștere în greutate Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii amilazei sanguine	Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a uremiei Creștere a valorii gama-glutamyl-transferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline din sânge		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
		Creștere a valorii aspartat aminotransferazei		

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la copii și adolescenți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis	Purpură trombocitopenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă-contra-gazdă acută Boală grefă-contra-gazdă cronică		
Tulburări endocrine	Hipopituitarism Hipogonadism Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Modificări ale stării psihice	Tulburare psihică datorată unei afecțiuni medicale generale	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Encefalopatie Convulsii Hemoragie cerebrală Afectarea memoriei Pareză	Ataxie	Leucoencefalopatie
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Stop cardiac	Insuficiență cardiovasculară Insuficiență cardiacă	
Tulburări vasculare	Hemoragie	Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită	Sindromul pneumoniei idiopatice Hemoragie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Hipoxie Stop respirator	Hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață Stomatită Vărsături Diaree Dureri abdominale	Enterită Ocluzie intestinală	
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică	Insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Eritem Descuamare Tulburări de pigmentare		Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Retard de creștere		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Afecțiuni ale vezicii urinare	Insuficiență renală Cistită hemoragică	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Inflamare a mucoaselor Durere Insuficiență multiplă de organe		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii alanin aminotransferazei	Creștere a uremiei Valori anormale ale electroliților sanguini Creștere a raportului timpului de protrombină	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradoze de tiotepa. Cele mai importante reacții adverse preconizate în caz de supradozaj sunt mieloablația și pancitopenia.

Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și trebuie instituite măsuri de susținere energetică, după cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acțiune

Tiotepa este un medicament citotoxic polifuncțional înrudit din punct de vedere chimic și farmacologic cu nitrogen-muștar. Se consideră că acțiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, ca și în cazul terapiei prin iradiere, rup legăturile de ADN, de exemplu, prin alchilarea guaninei la nivelul N-7, ruperea legăturii dintre baza purinică și zahăr și eliberarea guaninei alchilate.

Siguranță și eficacitate clinică

Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducția și, în mod ideal, eradicarea bolii. Tiotepa are ca toxicitate limitantă a dozei ablația medulară, permițând o creștere semnificativă a dozei cu infuzia de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să fie suficient de imunosupresiv și mieloablativ pentru a contracara respingerea grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa mărește imunosupresia și mieloablația primitorului, consolidând astfel prinderea transplantului; acest lucru compensează pierderea efectelor GvL (grefă-contra-leucemie) asociate cu GvHD. Ca medicament alchilant, tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creșterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creștere a concentrației de

medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară în pofida creșterii dozei dincolo de limitele dozelor mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând în asociere cu alte medicamente chimioterapice înainte de HPCT cu celule autologe și alogene.

Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT cu celule autologe

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

Supraviețuirea fără boală (SFB): A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 29% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 și 63 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% și 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 21% la 1 an, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Tumori solide

Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu tumori solide.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% și 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 30% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 și 87 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 7,4%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: Prinderea transplantului a fost obținută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate și s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.

GvHD (boală greșă-contra-gazdă): toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidență mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% și 24%).

Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an și până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă mai mici de 40% la 5 ani și 10 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 31% și 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 și 120 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): au fost raportate valori mici, confirmând siguranța tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Copii și adolescenți

HPCT cu celule autologe

Tumori solide

Prinderea transplantului: A fost obținută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa. *Supraviețuirea fără boală (SFB):* Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% și 70% în studiile raportate. Având în vedere că toți pacienții au fost tratați pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu tumori solide.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% și 57%. Având în vedere că toți pacienții prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 17% și 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 și 99,6 luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 18%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la copii și adolescenți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Afecțiuni hematologice

Prinderea transplantului: A fost obținută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecțiunile hematologice.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 50% și 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 și 121 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 30%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la copii și adolescenți cu afecțiuni hematologice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tiotepa este absorbit în mod nesigur din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuție

Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice ale substanței active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuție rapidă. Volumul de distribuție al tiotepa este mare și a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m² până la 75 l/m², indicând distribuția în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuție al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Frația nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au

raportat o legare ne semnificativă a tiotepa de gamaglobulină și o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obținută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR față de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentrațiile LCR și plasmatică ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depășesc concentrațiile compusului părinte.

Metabolizare

Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide și extensive, metaboliții putând fi detectați în urină în decurs de 1 oră de la perfuzie. Metaboliții sunt agenți alchilanți activi, dar rolul pe care îl au aceștia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiotepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B și CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa și a metaboliților săi identificați reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezența altor metaboliți alchilanți. În timpul conversiei conjugatilor de glutation (GSH) în conjugati de N-acetilcisteină, se formează conjugati de GSH, cisteinilglicină și cisteină. Acești metaboliți nu sunt întâlniți în urină și, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metaboliți intermediari convertiți rapid în tiotepa-mercaptopurină.

Eliminare

Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 și 23,2 l/h/m². Timpul de înjumătățire prin eliminare a variat de la 1,5 la 4,1 ore. Metaboliții identificați, TEPA, monoclorotepa și tiotepa-mercaptopurină, se excretă în urină. Excreția urinară a tiotepa și TEPA este aproape încheiată după 6, respectiv, 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa și a metaboliților săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat și monoclorotepa și de 11% pentru TEPA și tiotepa-mercaptopurină.

Linearitate/Non-linearitate

Nu există dovezi clare ale saturației mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 și 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii tratați cu 75 mg/m² sau la adulți tratați cu doze similare.

Disfuncție renală

Efectele disfuncției renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

Disfuncție hepatică

Efectele disfuncției hepatice asupra metabolizării și eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii convenționale de toxicitate acută și după doze repetate.

S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* și *in vivo* și cancerigenă la șoareci și șobolani.

S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea și interferează cu spermatogeneza la șoareci masculi și că afectează funcția ovariană la șoareci femele. Produsul a fost teratogen la șoareci și șobolani și fetoletal la iepuri. Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Fără excipienți

Solvent

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

TEPADINA este instabil în mediu acid.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu un alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Punga inactivată

2 ani.

După activarea pungii și reconstituire

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după activare și reconstituire.

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului reconstituit în punga activată a fost demonstrată pentru până la 48 ore dacă se păstrează la 2 °C -8 °C și pentru până la 6 ore, la temperatura de 25 °C.

În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus dacă reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

TEPADINA 200 mg

TEPADINA se prezintă sub forma unei pungii bicompartimentate, conținând 200 mg de pulbere într-un compartiment și 200 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, în celălalt compartiment.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA se prezintă sub forma unei pungii bicompartimentate, conținând 400 mg de pulbere într-un compartiment și 400 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, în celălalt compartiment.

Punga de TEPADINA 200 mg și 400 mg este fabricată din copolimer de tip bloc de poliolefin-stiren multistratificat și este asamblată cu trei tuburi fabricate din același material de poliolefin-stiren, prevăzute cu sisteme de închidere diferite:

- port de injectare (polipropilenă sau elastomer termoplastic);
- conector cu capsă, compus din sistemul de închidere Luer-lock (silicon/policarbonat) și conector cu capac (polipropilenă);
- port orb, utilizat numai în timpul procesului de fabricație (liofilizare), confecționat din polipropilenă, prevăzut cu un dop pentru liofilizare din clorbutil și sigilat cu capsă din aluminiu.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Mărime de ambalaj de 1 pungă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea TEPADINA

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Activare și reconstituire

TEPADINA pungă trebuie reconstituită cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția finală reconstituită este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizate numai soluțiile incolore, fără macroparticule.

Ajustările dozei se calculează în modul descris la secțiunea Doze (vezi pct. 4.2).

TEPADINA 200 mg

Pentru asigurarea dozei ce trebuie administrată, poate fi necesară ajustarea cantității prin extragerea sau adăugarea unei cantități de soluție, după cum urmează:

- *extragere (dacă doza necesară este mai mică de 200 mg)*
se va elimina volumul corespunzător de soluție reconstituită (1 mg/ml), după necesitate, cu ajutorul unei seringi gradate, utilizând portul Luer (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect) sau se va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml;
- *adăugare (dacă doza necesară este mai mare de 200 mg)*
volumul corespunzător de soluție reconstituită din flacoane de TEPADINA 15 mg sau 100 mg (10 mg/ml) trebuie transferat în punga pentru perfuzie conținând TEPADINA 200 mg, prin portul Luer dedicat (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

TEPADINA 400 mg

Pentru asigurarea dozei ce trebuie administrată, poate fi necesară ajustarea cantității prin extragerea sau adăugarea unei cantități de soluție, după cum urmează:

- *extragere (dacă doza necesară este mai mică de 400 mg)*
se va elimina volumul corespunzător de soluție reconstituită (1 mg/ml), după necesitate, cu ajutorul unei seringi gradate, utilizând portul Luer (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect) sau se va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml;
- *adăugare (dacă doza necesară este mai mare de 400 mg)*
volumul corespunzător de soluție reconstituită din flacoane de TEPADINA 15 mg sau 100 mg (10 mg/ml) trebuie transferat în punga pentru perfuzie conținând TEPADINA 400 mg, prin portul Luer dedicat (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.

Înainte de și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/003
EU/1/10/622/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei actualizări 17 noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține tiotepa 15 mg. În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 10 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 8 ore în cazul păstrării la frigider.
După diluare, a se utiliza în decurs de 24 ore în cazul păstrării la frigider.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TEPADINA 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

15 mg

6. ALTE INFORMAȚII

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține tiotepa 100 mg. În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 10 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza în decurs de 8 ore în cazul păstrării la frigider.
După diluare, a se utiliza în decurs de 24 ore în cazul păstrării la frigider.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TEPADINA 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL S PRIMAR

Învelitoare din aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă pungă interioară

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

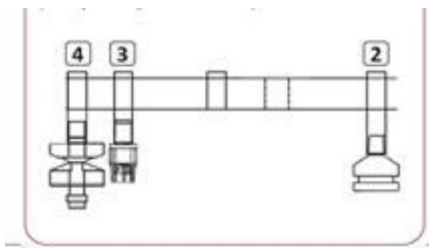
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

- 2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)
- 3 - Port Luer (pentru ajustarea dozei și perfuzia medicamentului)
- 4 - Port de injectare (pentru perfuzia medicamentului)



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL S PRIMAR

Învelitoare din aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă pungă interioară

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

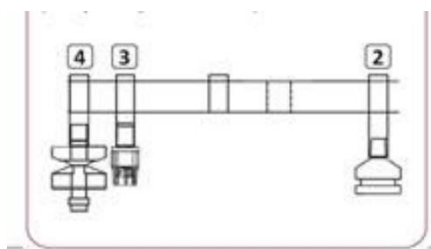
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

- 2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)
- 3 - Port Luer (pentru ajustarea dozei și perfuzia medicamentului)
- 4 - Port de injectare (pentru perfuzia medicamentului)



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După activarea pungii și reconstituire: Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/622/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă tiotepa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA
3. Cum să utilizați TEPADINA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPADINA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează

TEPADINA conține substanța activă tiotepa, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți alchilanți.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acționează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursorare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase. TEPADINA poate fi administrat la adulți, adolescenți și copii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA

Nu utilizați TEPADINA

- dacă sunteți alergic la tiotepa,
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă,
- dacă alăptați,
- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

Atenționări și precauții

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme hepatice sau renale,
- probleme cardiace sau pulmonare,
- convulsii/crize (epilepsie) sau aveți astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizați antiinfecțioase pentru prevenirea și tratarea infecțiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

TEPADINA împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizați TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât și bărbații care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Bărbații nu trebuie să procreze în timpul tratamentului cu TEPADINA și timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauție, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite conservarea spermei înainte de inițierea terapiei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea sau suprafața dumneavoastră corporală și de boala de care suferiți.

Cum se administrează TEPADINA

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conținutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

Frecvența de administrare

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvența de administrare și durata tratamentului variază în funcție de boala dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)
- infecție
- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice
- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- complicații respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine și valorile enzimelor hepatice pentru a detecta și trata aceste evenimente.

Reacțiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- predispoziție crescută la infecții
- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)
- număr scăzut de globule albe, trombocite și globule roșii (anemie)
- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- amețeală, dureri de cap, vedere încețoșată
- tremur necontrolat al organismului (convulsie)
- senzație de furnicături, înțepături sau amorțeală (parestezie)
- pierdere parțială a capacității motorii
- stop cardiac
- greață, vărsături, diaree
- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)
- iritare a stomacului, esofagului, intestinului
- inflamarea colonului
- anorexie, apetit alimentar scăzut
- nivel ridicat de glucoză în sânge
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, descumare
- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)
- înroșirea pielii (eritem)
- căderea părului
- dureri de spate și abdominale, durere
- dureri musculare și articulare
- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)
- inflamarea țesutului pulmonar
- ficat mărit
- funcție modificată a organelor
- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă)
- îngălbenirea pielii și ochilor (icter)
- tulburări de auz
- obstrucție limfatică
- hipertensiune arterială
- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale și digestive
- valori anormale ale electroliților sanguini
- creștere în greutate
- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane
- sângerare (hemoragie)
- sângerări nazale
- umflare generală din cauza retenției de lichide (edem)
- durere sau inflamare la locul de injectare
- infecție oculară (conjunctivită)
- număr scăzut de celule spermatice
- sângerări vaginale
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- pierderi de memorie
- întârzierea creșterii în greutate și înălțime
- disfuncție a vezicii urinare
- producție insuficientă de testosteron
- producție insuficientă de hormoni tiroidieni
- activitate defectuoasă a glandei pituitare
- stare de confuzie

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- anxietate, confuzie
- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)
- valori crescute ale creatininei
- reacții alergice
- ocluzia unui vas de sânge (embolie)
- tulburare de ritm cardiac
- insuficiență cardiacă
- insuficiență cardiovasculară
- deficit de oxigen
- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- sângerări pulmonare
- stop respirator
- prezența sângelui în urină (hematurie) și insuficiență renală moderată
- inflamarea vezicii urinare
- disconfort la urinare și scăderea diurezei (disurie și oligurie)
- creșterea cantității componentelor de azot în fluxul sanguin (creșterea azotului uremic - BUN)
- cataractă
- insuficiență hepatică
- hemoragie cerebrală
- tuse
- constipație și disconfort la nivelul stomacului
- obstrucție a intestinului
- perforație a stomacului
- modificări ale tonusului muscular
- lipsă evidentă de coordonare a mișcărilor musculare
- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite
- simptome de menopauză
- cancer (neoplazii primare secundare)
- funcție cerebrală anormală
- infertilitate la bărbați și femei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamarea și exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)
- delir, nervozitate, halucinații, agitație
- ulcer gastro-intestinal
- inflamarea țesutului muscular al inimii (miocardită)
- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)
- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală
- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.

După reconstituire, produsul este stabil timp de 8 ore dacă se păstrează la 2°C -8°C.

După diluare, produsul este stabil timp de 24 de ore dacă se păstrează la 2°C -8°C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPADINA

- Substanța activă este tiotepa. Un flacon conține 15 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA nu conține alte componente.

Cum arată TEPADINA și conținutul ambalajului

TEPADINA este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conținând 15 mg tiotepa. Fiecare cutie de carton conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 577 28 00

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 577 28 00

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare B.V.
Tel: +31 30 850 6014

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl
Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS
Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

Accord Healthcare Italia Srl
Tel: +39 02 943 23 700

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.
Τηλ: + 34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH
Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 577 28 00

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda
Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE**TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**

Tiotepa

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

TEPADINA este disponibil sub formă de 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. TEPADINA trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

2. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE

Informații generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienți înainte de transplantul convențional de celule precursorare hematopoietice (HPCT) pentru afecțiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienți adulți, adolescenți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Doze la adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECȚIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Reconstituire

TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectați conținutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.

Retrageți seringă și acul și omogenizați manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Diluare suplimentară în punca de perfuzie

Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată și mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau

cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația TEPADINA finală între 0,5 și 1 mg/ml

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2-4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C) și în condiții normale de iluminat.

Înainte și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă tiotepa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA
3. Cum să utilizați TEPADINA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPADINA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează

TEPADINA conține substanța activă tiotepa, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți alchilanți.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acționează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursor hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase. TEPADINA poate fi administrat la adulți, adolescenți și copii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA

Nu utilizați TEPADINA

- dacă sunteți alergic la tiotepa,
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă,
- dacă alăptați,
- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

Atenționări și precauții

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme hepatice sau renale,
- probleme cardiace sau pulmonare,
- convulsii/crize (epilepsie) sau aveți astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sanguine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizați antiinfecțioase pentru prevenirea și tratarea infecțiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

TEPADINA împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizați TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât și bărbații care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Bărbații nu trebuie să procreze în timpul tratamentului cu TEPADINA și timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauție, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite conservarea spermei înainte de inițierea terapiei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea sau suprafața dumneavoastră corporală și de boala de care suferiți.

Cum se administrează TEPADINA

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conținutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

Frecvența de administrare

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvența de administrare și durata tratamentului variază în funcție de boala dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)
- infecție
- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice
- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- complicații respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine și valorile enzimelor hepatice pentru a detecta și trata aceste evenimente.

Reacțiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- predispoziție crescută la infecții
- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)
- număr scăzut de globule albe, trombocite și globule roșii (anemie)
- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- amețeală, dureri de cap, vedere încețoșată
- tremur necontrolat al organismului (convulsie)
- senzație de furnicături, înțepături sau amorțeală (parestezie)
- pierdere parțială a capacității motorii
- stop cardiac
- greață, vărsături, diaree
- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)
- iritare a stomacului, esofagului, intestinului
- inflamarea colonului
- anorexie, apetit alimentar scăzut
- nivel ridicat de glucoză în sânge
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare
- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)
- înroșirea pielii (eritem)
- căderea părului
- dureri de spate și abdominale, durere
- dureri musculare și articulare
- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)
- inflamarea țesutului pulmonar
- ficat mărit
- funcție modificată a organelor
- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă)
- îngălbenirea pielii și ochilor (icter)
- tulburări de auz
- obstrucție limfatică
- hipertensiune arterială
- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale și digestive
- valori anormale ale electroliților sanguini
- creștere în greutate
- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane
- sângerare (hemoragie)
- sângerări nazale
- umflare generală din cauza retenției de lichide (edem)
- durere sau inflamare la locul de injectare
- infecție oculară (conjunctivită)
- număr scăzut de celule spermatice
- sângerări vaginale
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- pierderi de memorie
- întârzierea creșterii în greutate și înălțime
- disfuncție a vezicii urinare
- producție insuficientă de testosteron
- producție insuficientă de hormoni tiroidieni
- activitate defectuoasă a glandei pituitare
- stare de confuzie

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- anxietate, confuzie
- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)
- valori crescute ale creatininei
- reacții alergice
- ocluzia unui vas de sânge (embolie)
- tulburare de ritm cardiac
- insuficiență cardiacă
- insuficiență cardiovasculară
- deficit de oxigen
- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- sângerări pulmonare
- stop respirator
- prezența sângelui în urină (hematurie) și insuficiență renală moderată
- inflamarea vezicii urinare
- disconfort la urinare și scăderea diurezei (disurie și oligurie)
- creșterea cantității componentelor de azot în fluxul sanguin (creșterea azotului uremic - BUN)
- cataractă
- insuficiență hepatică
- hemoragie cerebrală
- tuse
- constipație și disconfort la nivelul stomacului
- obstrucție a intestinului
- perforație a stomacului
- modificări ale tonusului muscular
- lipsă evidentă de coordonare a mișcărilor musculare
- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite
- simptome de menopauză
- cancer (neoplazii primare secundare)
- funcție cerebrală anormală
- infertilitate la bărbați și femei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamarea și exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)
- delir, nervozitate, halucinații, agitație
- ulcer gastro-intestinal
- inflamarea țesutului muscular al inimii (miocardită)
- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)
- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală
- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.

După reconstituire, produsul este stabil timp de 8 ore dacă se păstrează la 2°C -8°C.

După diluare, produsul este stabil timp de 24 de ore dacă se păstrează la 2°C -8°C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPADINA

- Substanța activă este tiotepa. Un flacon conține 100 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA nu conține alte componente.

Cum arată TEPADINA și conținutul ambalajului

TEPADINA este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conținând 100 mg tiotepa.

Fiecare cutie de carton conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 577 28 00

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 577 28 00

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl
Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS
Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

Accord Healthcare Italia Srl
Tel: +39 02 943 23 700

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.
Τηλ: + 34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +31 30 850 6014

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH
Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 577 28 00

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda
Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Tiotepa

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

TEPADINA este disponibil sub formă de 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. TEPADINA trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

2. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE

Informații generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienți înainte de transplantul convențional de celule precursorare hematopietice (HPCT) pentru afecțiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienți adulți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Doze la adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECTIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Reconstituire

TEPADINA trebuie reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injecțați conținutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.

Retrageți seringă și acul și omogenizați manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată și mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația TEPADINA finală între 0,5 și 1 mg/ml.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie aruncate.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2-4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C) și în condiții normale de iluminat.

Înainte și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă tiotepa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA
3. Cum să utilizați TEPADINA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPADINA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează

TEPADINA conține substanța activă tiotepa, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți alchilanți.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acționează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursorale hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase. TEPADINA poate fi administrat la adulți, adolescenți și copii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA

Nu utilizați TEPADINA

- dacă sunteți alergic la tiotepa,
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă,
- dacă alăptați,
- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

Atenționări și precauții

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme hepatice sau renale,
- probleme cardiace sau pulmonare,
- convulsii/crize (epilepsie) sau aveți astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizați antiinfecțioase pentru prevenirea și tratarea infecțiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

TEPADINA împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizați TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât și bărbații care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Bărbații nu trebuie să procreze în timpul tratamentului cu TEPADINA și timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauție, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite recomandări pentru conservarea spermei înainte de inițierea terapiei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

TEPADINA conține sodiu

Acest medicament conține 709 mg (30,8 mmol) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare pungă. Aceasta este echivalentă cu 35,5% din maximumul recomandat.

3. Cum să utilizați TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea sau suprafața dumneavoastră corporală și de boala de care suferiți.

Cum se administrează TEPADINA

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conținutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

Frecvența de administrare

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvența de administrare și durata tratamentului variază în funcție de boala dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)
- infecție
- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice
- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contragrefă)

- complicații respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine și valorile enzimelor hepatice pentru a detecta și trata aceste evenimente.

Reacțiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- predispoziție crescută la infecții
- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)
- număr scăzut de globule albe, trombocite și globule roșii (anemie)
- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- amețală, dureri de cap, vedere încețoșată
- tremur necontrolat al organismului (convulsie)
- senzație de furnicăături, înțepături sau amorțeală (parestezie)
- pierdere parțială a capacității motorii
- stop cardiac
- greață, vărsături, diaree
- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)
- iritare a stomacului, esofagului, intestinului
- inflamarea colonului
- anorexie, apetit alimentar scăzut
- nivel ridicat de glucoză în sânge
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, descumare
- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)
- înroșirea pielii (eritem)
- căderea părului
- dureri de spate și abdominale, durere
- dureri musculare și articulare
- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)
- inflamarea țesutului pulmonar
- ficat mărit
- funcție modificată a organelor
- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă)
- îngălbenirea pielii și ochilor (icter)
- tulburări de auz
- obstrucție limfatică
- hipertensiune arterială
- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale și digestive
- valori anormale ale electroliților sanguini
- creștere în greutate
- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane
- sângerare (hemoragie)
- sângerări nazale
- umflare generală din cauza retenției de lichide (edem)
- durere sau inflamare la locul de injectare
- infecție oculară (conjunctivită)
- număr scăzut de celule spermatice
- sângerări vaginale
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- pierderi de memorie
- întârzierea creșterii în greutate și înălțime
- disfuncție a vezicii urinare
- producție insuficientă de testosteron
- producție insuficientă de hormoni tiroidieni
- activitate defectuoasă a glandei pituitare
- stare de confuzie

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- anxietate, confuzie
- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)
- valori crescute ale creatininei
- reacții alergice
- ocluzia unui vas de sânge (embolie)
- tulburare de ritm cardiac
- insuficiență cardiacă
- insuficiență cardiovasculară
- deficit de oxigen
- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- sângerări pulmonare
- stop respirator
- prezența sângelui în urină (hematurie) și insuficiență renală moderată
- inflamarea vezicii urinare
- disconfort la urinare și scăderea diurezei (disurie și oligurie)
- creșterea cantității componentelor de azot în fluxul sanguin (creșterea azotului uremic - BUN)
- cataractă
- insuficiență hepatică
- hemoragie cerebrală
- tuse
- constipație și disconfort la nivelul stomacului
- obstrucție a intestinului
- perforație a stomacului
- modificări ale tonusului muscular
- lipsă evidentă de coordonare a mișcărilor musculare
- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite
- simptome de menopauză
- cancer (neoplazii primare secundare)
- funcție cerebrală anormală
- infertilitate la bărbați și femei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamarea și exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)
- delir, nervozitate, halucinații, agitație
- ulcer gastro-intestinal
- inflamarea țesutului muscular al inimii (miocardită)
- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)
- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală
- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta învelitorii din aluminiu și pungă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

După activarea și reconstituirea pungii, produsul este stabil timp de până la 48 de ore dacă se păstrează la 2 °C -8 °C și timp de până la 6 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPADINA

- Substanța activă este tiotepa.

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

- Celelalte ingrediente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „TEPADINA conține sodiu”).

Cum arată TEPADINA și conținutul ambalajului

TEPADINA este furnizată sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 200 mg tiotepa și 200 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituire, punga conține o soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Fiecare cutie conține 1 pungă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl

Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS

Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Ísland

Accord Healthcare AB

Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

Accord Healthcare Italia Srl

Tel: +39 02 943 23 700

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.

Τηλ: + 34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Norge

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH

Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda

Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy

Puh/Tel: + 358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB

Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Tiotepa

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solventul, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

TEPADINA trebuie reconstituit înainte de administrare.

2. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienți înainte de transplantul convențional de celule precursorare hematopoietice (HPCT) pentru afecțiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienți adulți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 200 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat (portul Luer) pentru administrarea de TEPADINA 200 mg (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 200 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Doze la adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în

funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECTIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Activarea pungii și reconstituirea

TEPADINA 200 mg trebuie reconstituită cu 200 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția reconstituită finală este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului pungii (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizată numai soluția incoloră, fără particule.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie aruncate.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durată de 2-4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C) și în condiții normale de iluminat.

Înainte și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

3. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE

Informații generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Eliminare

TEPADINA este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Figura A

1 - Crestături în partea superioară a pungii

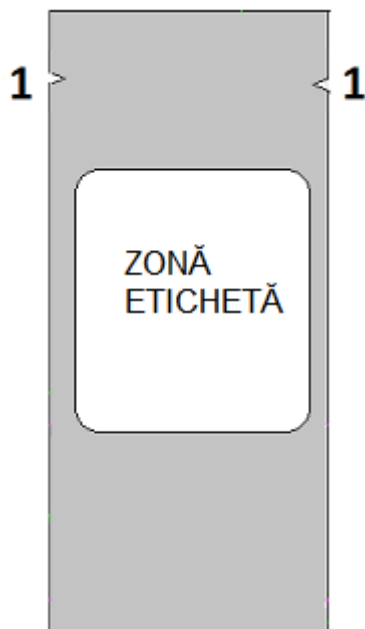
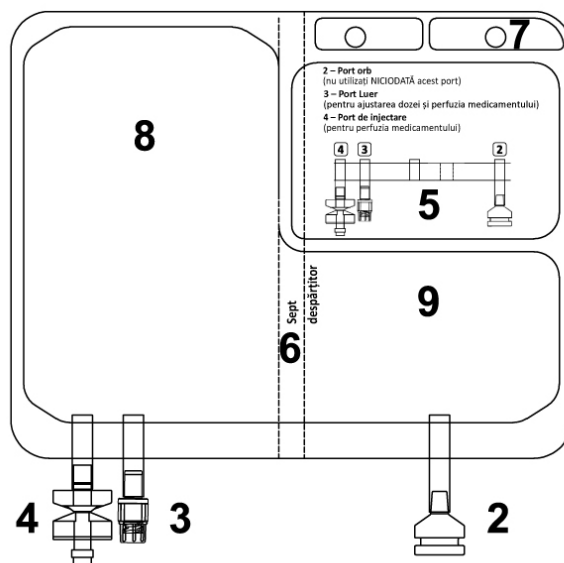


Figura B

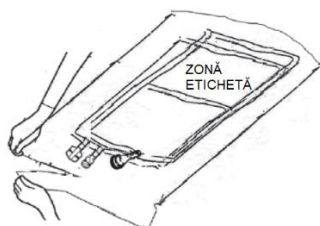
- 2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)**
- 3 - Port Luer**
- 4 - Port de injectare**
- 5 - Zonă etichetă**
- 6 - Sept despărțitor (trebuie rupt pentru activare)**
- 7 - Orificiu (pentru agățarea pungii)**
- 8 - Compartiment pentru solvent**
- 9 - Compartiment pentru pulbere**



1 - ÎNDEPĂRTAȚI PARTEA SUPERIOARĂ A PUNGII

- a) Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, înainte de a o deschide.
- b) Rupeți la nivelul creștăturii din partea superioară a pungii, localizată în apropierea porturilor (**Figura A – punctul 1**).
- c) Rupeți pe lățimea ambalajului pentru a accesa punga interioară, conform **Figurii C**.

Figura C



- d) Extrageți punga flexibilă bicompartimentată din ambalajul secundar de aluminiu și depliați punga – **Figura D**.

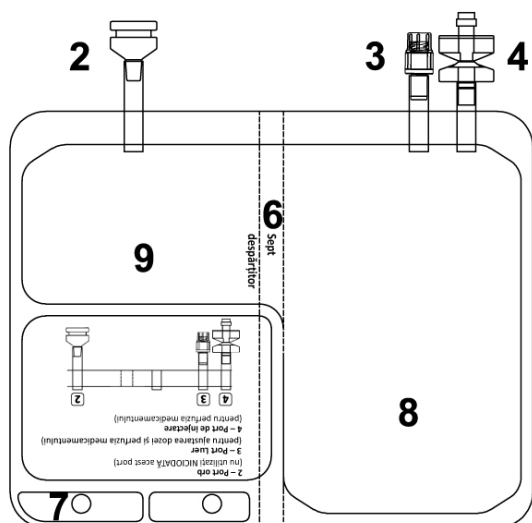
Figura D



2 – INSPECTAȚI PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE

Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, cu textul în sus și cu porturile în direcția opusă dumneavoastră, conform **Figurii E**. Verificați să nu existe scurgeri de lichid sau de medicament din porturile de conectare **2, 3, 4** și din compartimentele **8, 9**. Verificați integritatea septului despărțitor **6**, verificând absența lichidului în compartimentul **9**.

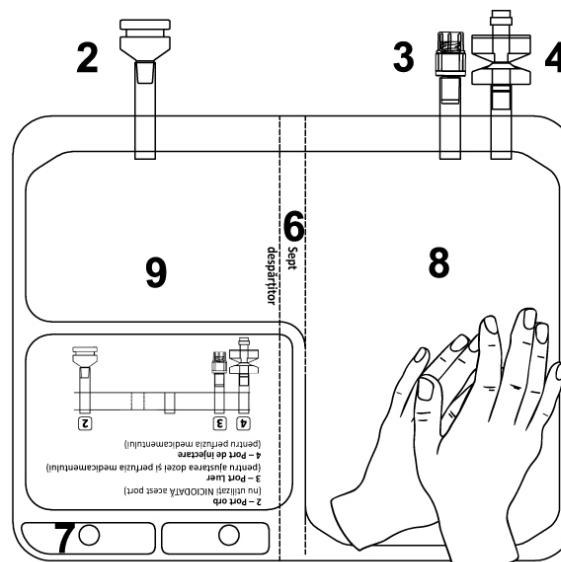
Figura E

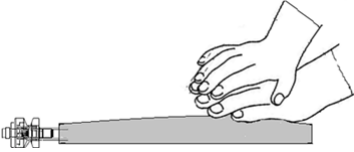
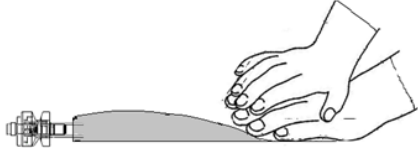
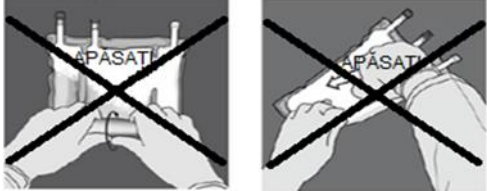

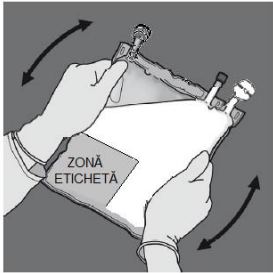
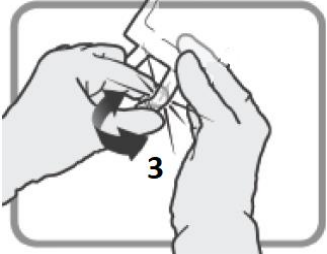
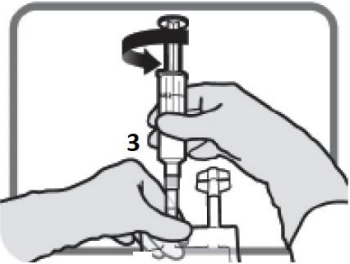
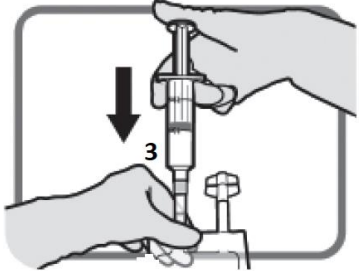


3 - ACTIVAȚI PUNGA

Plasați-vă palmele pe partea inferioară a compartimentului **8** (conform **Figurii F**). Presați cu fermitate pentru a aplica presiune în mod uniform, până când septul despărțitor **6** este complet rupt (ruperea septului despărțitor **6** poate dura până la 5 secunde de presiune continuă).

Figura F



PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE	PUNGA DUPĂ ACTIVARE	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p>NU strângeți sau NU apăsați cu putere.</p>	<p>Figura I</p> 	
4 – INSPECTAȚI PUNGA PENTRU A CONFIRMA ACTIVAREA		
<p>Verificați ruperea completă a septului despărțitor 6. Compartimentele 8 și 9 sunt unite.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Amestecați ușor, până la dizolvarea completă a medicamentului.</p> <p>Figura K</p> 	
5 – AJUSTAREA DOZEI - Vă rugăm să consultați pct. 2. „Doze și mod de administrare” și 3. „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare”		
<p>Identificați portul Luer 3, dacă este necesară corectarea dozei. Scoateți capacul de plastic din portul Luer.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Înșurubați dispozitivul de închidere a portului Luer, conform Figurii M. Nu utilizați dispozitive de închidere non-Luer în portul 3.</p> <p>Figura M</p> <p>Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți.</p> 	<p>Efectuați ajustarea dozei conform pct. 2 și 3.</p> <p>Figura N</p> <p>Deșurubați dispozitivul, după terminare. Plasați capacul de plastic pe portul Luer 3, înainte de a porni perfuzia.</p> 

6 – CONECTARE - Setul pentru perfuzie poate fi conectat la punga de perfuzie fie prin conectorul Luer, fie prin conectorul cu ac.

VARIANTA A - CONECTAREA PRIN AC

Identificați portul de injectare **4**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu ac.
Desfaceți capacul de plastic prin răsucire, înainte de introducerea acului.

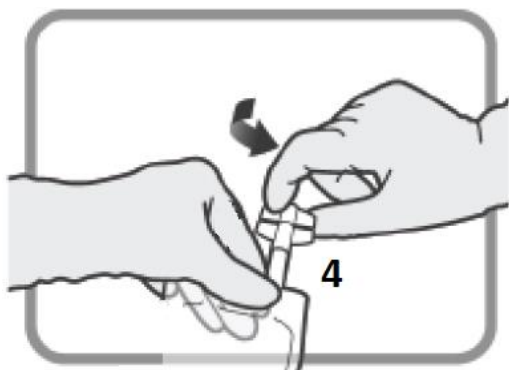


Figura O

Introduceți conectorul cu ac.

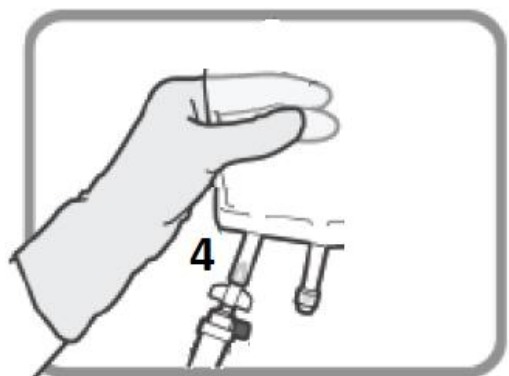


Figura P

VARIANTA B - CONECTAREA PRIN PORTUL LUER

Selectați capacul portului Luer **3**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu conectare prin port Luer.
Îndepărtați capacul de plastic de pe portul Luer **3**, înainte de a conecta perfuzia la conectorul Luer.

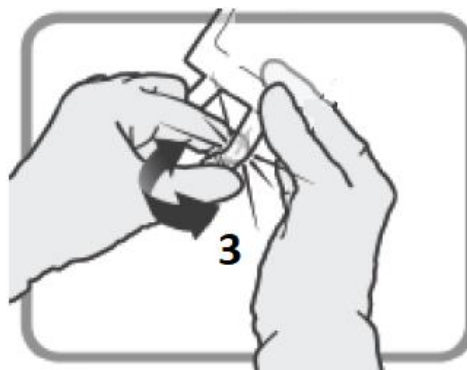


Figura Q

Introduceți conectorul Luer.

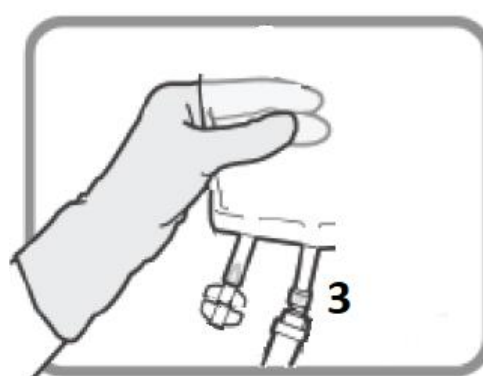


Figura R

Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locul corespunzător și strângeți.

7 – AGĂȚAȚI PUNGA

Agățați punga utilizând orificiul **7**.

Figura S



Prospect: Informații pentru utilizator

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă tiotepa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA
3. Cum să utilizați TEPADINA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TEPADINA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TEPADINA și pentru ce se utilizează

TEPADINA conține substanța activă tiotepa, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți alchilanți.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acționează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursor hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase. TEPADINA poate fi administrat la adulți, adolescenți și copii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TEPADINA

Nu utilizați TEPADINA

- dacă sunteți alergic la tiotepa,
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă,
- dacă alăptați,
- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

Atenționări și precauții

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme hepatice sau renale,
- probleme cardiace sau pulmonare,
- convulsii/crize (epilepsie) sau aveți astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizați antiinfecțioase pentru prevenirea și tratarea infecțiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

TEPADINA împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizați TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât și bărbații care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Bărbații nu trebuie să procreze în timpul tratamentului cu TEPADINA și timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauție, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite recomandări pentru conservarea spermei înainte de inițierea terapiei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

TEPADINA conține sodiu

Acest medicament conține 1418 mg (61,6 mmol) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare pungă. Aceasta este echivalentă cu 70,9% din maximumul recomandat.

3. Cum să utilizați TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea sau suprafața dumneavoastră corporală și de boala de care suferiți.

Cum se administrează TEPADINA

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conținutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

Frecvența de administrare

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvența de administrare și durata tratamentului variază în funcție de boala dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)
- infecție
- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice
- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contragrefă)

- complicații respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine și valorile enzimelor hepatice pentru a detecta și trata aceste evenimente.

Reacțiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- predispoziție crescută la infecții
- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)
- număr scăzut de globule albe, trombocite și globule roșii (anemie)
- celulele transplantate vă atacă organismul (boala greșă-contra-gazdă)
- amețelă, dureri de cap, vedere încețoșată
- tremur necontrolat al organismului (convulsie)
- senzație de furnicăături, înțepături sau amorțelă (parestezie)
- pierdere parțială a capacității motorii
- stop cardiac
- greață, vărsături, diaree
- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)
- iritare a stomacului, esofagului, intestinului
- inflamarea colonului
- anorexie, apetit alimentar scăzut
- nivel ridicat de glucoză în sânge
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare
- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)
- înroșirea pielii (eritem)
- căderea părului
- dureri de spate și abdominale, durere
- dureri musculare și articulare
- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)
- inflamarea țesutului pulmonar
- ficat mărit
- funcție modificată a organelor
- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă)
- îngălbenirea pielii și ochilor (icter)
- tulburări de auz
- obstrucție limfatică
- hipertensiune arterială
- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale și digestive
- valori anormale ale electroliților sanguini
- creștere în greutate
- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane
- sângerare (hemoragie)
- sângerări nazale
- umflare generală din cauza retenției de lichide (edem)
- durere sau inflamare la locul de injectare
- infecție oculară (conjunctivită)
- număr scăzut de celule spermatice
- sângerări vaginale
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- pierderi de memorie
- întârzierea creșterii în greutate și înălțime
- disfuncție a vezicii urinare
- producție insuficientă de testosteron
- producție insuficientă de hormoni tiroidieni
- activitate defectuoasă a glandei pituitare
- stare de confuzie

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- anxietate, confuzie
- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)
- valori crescute ale creatininei
- reacții alergice
- ocluzia unui vas de sânge (embolie)
- tulburare de ritm cardiac
- insuficiență cardiacă
- insuficiență cardiovasculară
- deficit de oxigen
- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- sângerări pulmonare
- stop respirator
- prezența sângelui în urină (hematurie) și insuficiență renală moderată
- inflamarea vezicii urinare
- disconfort la urinare și scăderea diurezei (disurie și oligurie)
- creșterea cantității componentelor de azot în fluxul sanguin (creșterea azotului uremic - BUN)
- cataractă
- insuficiență hepatică
- hemoragie cerebrală
- tuse
- constipație și disconfort la nivelul stomacului
- obstrucție a intestinului
- perforație a stomacului
- modificări ale tonusului muscular
- lipsă evidentă de coordonare a mișcărilor musculare
- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite
- simptome de menopauză
- cancer (neoplazii primare secundare)
- funcție cerebrală anormală
- infertilitate la bărbați și femei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamarea și exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)
- delir, nervozitate, halucinații, agitație
- ulcer gastro-intestinal
- inflamarea țesutului muscular al inimii (miocardită)
- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)
- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală
- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta învelitorii din aluminiu și pungă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

După activarea și reconstituirea pungii, produsul este stabil timp de până la 48 de ore dacă se păstrează la 2 °C -8 °C și timp de până la 6 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TEPADINA

- Substanța activă este tiotepa.

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

- Celelalte ingrediente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „TEPADINA conține sodiu”).

Cum arată TEPADINA și conținutul ambalajului

TEPADINA este furnizată sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 400 mg tiotepa și 400 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituire, punga conține o soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Fiecare cutie conține 1 pungă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl

Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS

Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Ísland

Accord Healthcare AB

Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

Accord Healthcare Italia Srl

Tel: +39 02 943 23 700

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.

Τηλ: + 34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Norge

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH

Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda

Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy

Puh/Tel: + 358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB

Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Tiotepa

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solventul, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

TEPADINA trebuie reconstituit înainte de administrare.

2 DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienți înainte de transplantul convențional de celule precursorare hematopoietice (HPCT) pentru afecțiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienți adulți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 400 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat (portul Luer) pentru administrarea de TEPADINA 400 mg (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 400 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Doze la adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m²/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în

funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m²/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m²/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m²/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m²/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m²/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m²/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m²/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECTIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m²/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m²/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Activarea pungii și reconstituirea

TEPADINA trebuie reconstituită cu 400 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția reconstituită finală este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului pungii (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizată numai soluția incoloră, fără particule.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie aruncate.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durată de 2-4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C) și în condiții normale de iluminat.

Înainte și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

3. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE

Informații generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Eliminare

TEPADINA este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Figura A

1 - Crestături în partea superioară a pungii

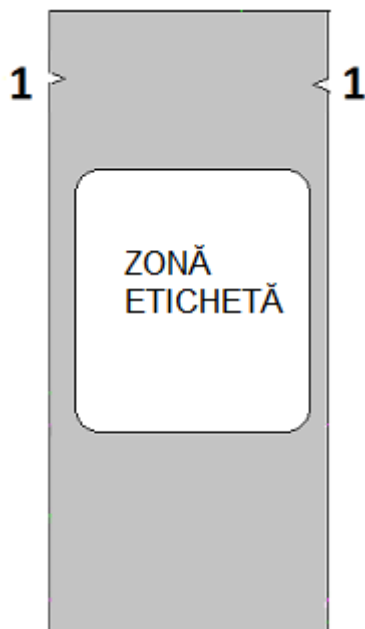
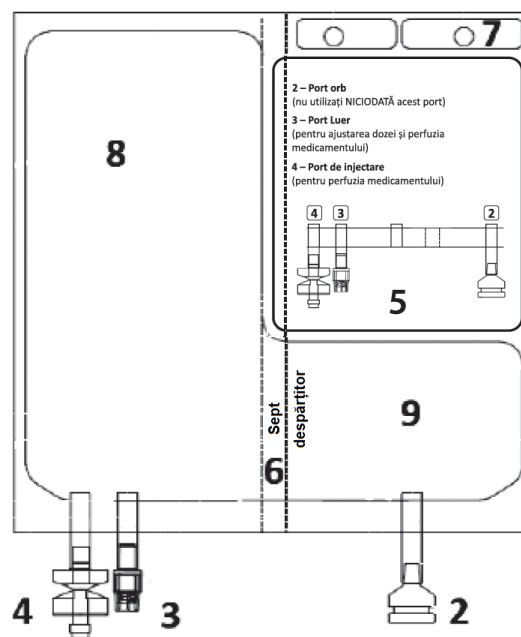


Figura B

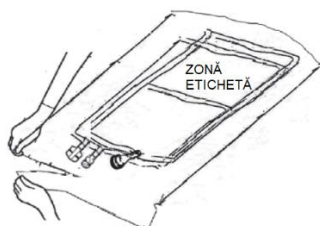
- 2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)**
- 3 - Port Luer**
- 4 - Port de injecție**
- 5 - Zonă etichetă**
- 6 - Sept despărțitor (trebuie rupt pentru activare)**
- 7 - Orificiu (pentru agățarea pungii)**
- 8 - Compartiment pentru solvent**
- 9 - Compartiment pentru pulbere**



1 - ÎNDEPĂRTAȚI PARTEA SUPERIOARĂ A PUNGII

- e) Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, înainte de a o deschide.
- f) Rupeți la nivelul creștăturii din partea superioară a pungii, localizată în apropierea porturilor (**Figura A – punctul 1**).
- g) Rupeți pe lățimea ambalajului pentru a accesa punga interioară, conform **Figurii C**.

Figura C



- h) Extrageți punga flexibilă bicompartimentată din ambalajul secundar de aluminiu și depliați punga – **Figura D**.

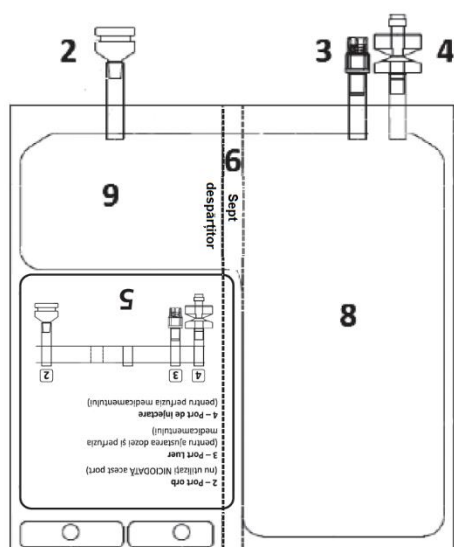
Figura D



2 – INSPECTAȚI PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE

Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, cu textul în sus și cu porturile în direcția opusă dumneavoastră, conform **Figurii E**. Verificați să nu existe scurgeri de lichid sau de medicament din porturile de conectare **2, 3, 4** și din compartimentele **8, 9**. Verificați integritatea septului despărțitor **6**, verificând absența lichidului în compartimentul **9**.

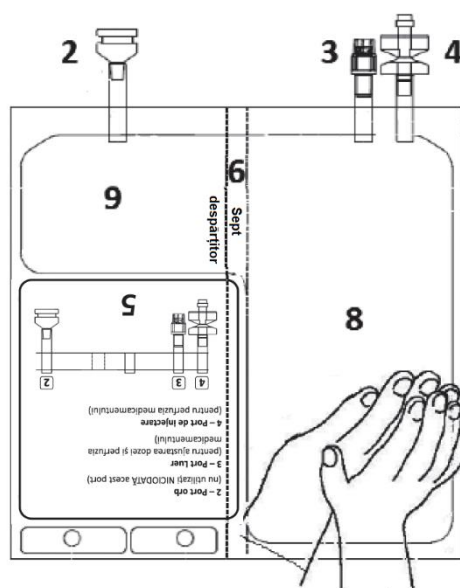
Figura E

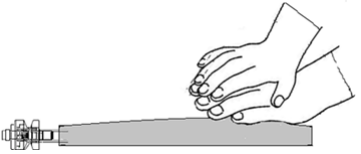
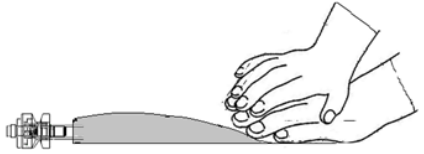
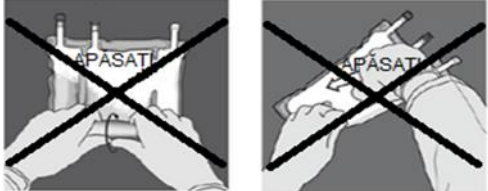

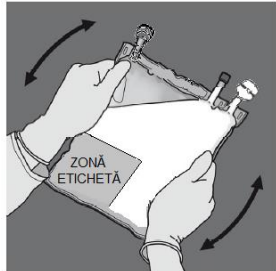
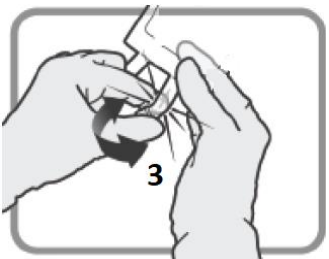
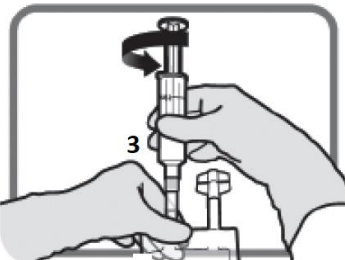
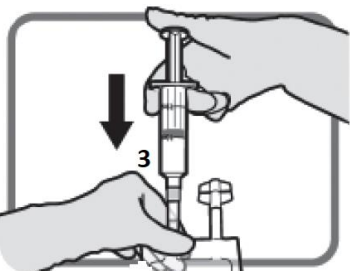


3 - ACTIVAȚI PUNGA

Plasați-vă palmele pe partea inferioară a compartimentului **8** (conform **Figurii F**). Presați cu fermitate pentru a aplica presiune în mod uniform, până când septul despărțitor **6** este complet rupt (ruperea septului despărțitor **6** poate dura până la 5 secunde de presiune continuă).

Figura F



PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE	PUNGA DUPĂ ACTIVARE	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p>NU strângeți sau NU apăsați cu putere.</p>	<p>Figura I</p> 	
4 – INSPECTAȚI PUNGA PENTRU A CONFIRMA ACTIVAREA		
<p>Verificați ruperea completă a septului despărțitor 6. Compartimentele 8 și 9 sunt unite.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Amestecați ușor, până la dizolvarea completă a medicamentului.</p> <p>Figura K</p> 	
5 – AJUSTAREA DOZEI - Vă rugăm să consultați pct. 2. „Doze și mod de administrare” și 3. „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare”		
<p>Identificați portul Luer 3, dacă este necesară corectarea dozei. Scoateți capacul de plastic din portul Luer.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Înșurubați dispozitivul de închidere a portului Luer, conform Figurii M. Nu utilizați dispozitive de închidere non-Luer în portul 3.</p> <p>Figura M</p> <p>Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți.</p> 	<p>Efectuați ajustarea dozei conform pct. 2 și 3.</p> <p>Figura N</p> <p>Deșurubați dispozitivul, după terminare. Plasați capacul de plastic pe portul Luer 3, înainte de a porni perfuzia.</p> 

6 – CONECTARE - Setul pentru perfuzie poate fi conectat la punga de perfuzie fie prin conectorul Luer, fie prin conectorul cu ac.

VARIANTA A - CONECTAREA PRIN AC

Identificați portul de injectare **4**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu ac.
Desfaceți capacul de plastic prin răsucire, înainte de introducerea acului.

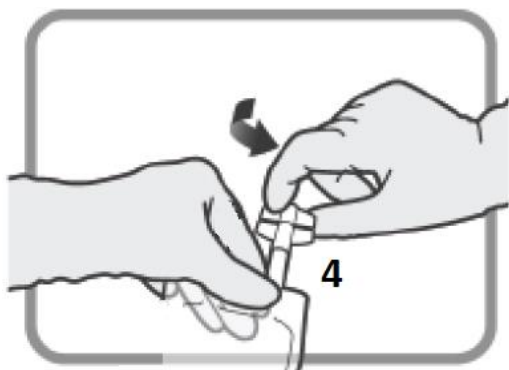


Figura O

Introduceți conectorul cu ac.

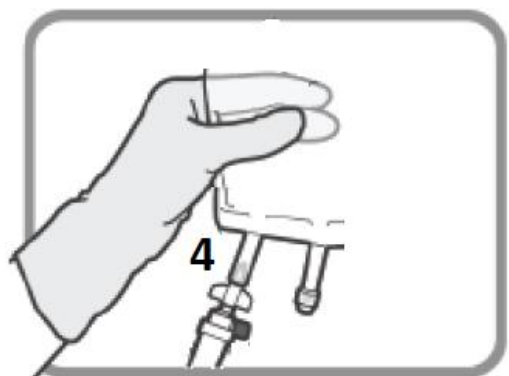


Figura P

VARIANTA B - CONECTAREA PRIN PORTUL LUER

Selectați capacul portului Luer **3**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu conectare prin port Luer.
Îndepărtați capacul de plastic de pe portul Luer **3**, înainte de a conecta perfuzia la conectorul Luer.

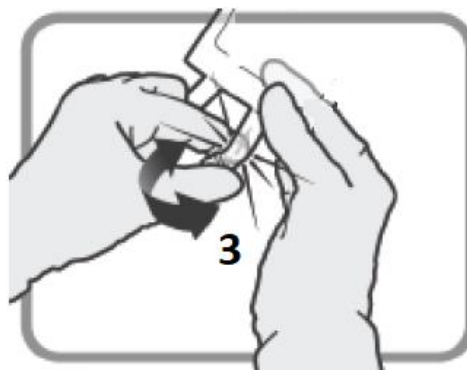


Figura Q

Introduceți conectorul Luer.

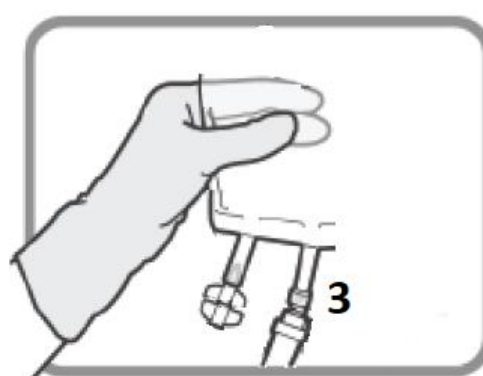


Figura R

Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locul corespunzător și strângeți.

7 – AGĂȚAȚI PUNGA

Agățați punga utilizând orificiul **7**.

Figura S

